·n.hâncu·
·b.cuparencu·
·al.duțu·

FARMACOTERAPIA ATEROSCLEROZEI

EDITURA MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

N. HÂNCU, B. CUPARENCU, AL. DUȚU

FARMACOTERAPIA ATEROSCLEROZEI

Colaboratori:

I. A. VEREȘIU
A. BÎCLEȘANU
I. HORAK

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI — 1983

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Cuvînt înainte 7

Lista prescurtărilor 9

I. Principiile profilaxiei şi terapiei aterosclerozei 11

I.1. Definirea termenilor şi importanţa problemei **(N. Hâncu)** 11
I.1.1. Definirea termenilor 11
I.1.2. Importanţa aterosclerozei 13

I.2. Aterogeneza, leziunile aterosclerotice şi reversibilitatea lor **(N. Hâncu)** . . . 13
I.2.1. Leziunile aterosclerotice 13
I.2.2. Mecanismele aterogene 18
I.2.3. Istoria naturală a aterogenezei — aterosclerozei 27
I.2.4. Evaluarea aterosclerozei 32

I.3. Principiile profilaxiei şi terapiei aterosclerozei **(N. Hâncu)** 32
I.3.1. Profilaxia primară populaţională (PPP) 34
I.3.2. Profilaxia primară individuală (PPI) 35
I.3.3. Profilaxia secundară 36
I.3.4. Problematica remediului aterosclerozei; rolul medicaţiei în strategia profilactică 36
Bibliografie 38

II. Date experimentale asupra medicaţiei antiaterosclerotice 42

II.1. Modele experimentale de producere a aterosclerozei. Importanţa lor pentru studiul medicamentelor antiaterosclerotice **(B. Cuparencu)** 42
II.1.1. Modele care reproduc hiperdislipidemia 43
II.1.2. Modele care reproduc leziunile vasculare 49
II.1.3. Modele care reproduc fenomenele de tromboză legate de ateroscleroză . . 52
II.1.4. Modele care investighează mai detailat mecanismele de acţiune ale medicamentelor 53
Bibliografie 55

II.2. Rolul sistemului nervos central în patogenia aterosclerozei. Efectele medicamentelor antiaterosclerotice care pot fi mediate prin sistemul nervos central **(I. Horak, B. Cuparencu)** 56
Bibliografie 66

II.3. Efectele medicamentelor vegetativotrope asupra aterosclerozei **(A. Bieleşanu)** 68
Bibliografie 74

Scanned with OKEN Scanner

III. Date clinice asupra medicației antiaterosclerotice 76

III.1. Medicația hipolipidemiantă-hipolipoproteinemiantă **(N. Hâncu)** 76

III.1.1. Breviar de biochimie 76

III.1.2. Nosologia hiperlipidemiilor și principalele mecanisme patogenetice . . . 87

III.1.3. Farmacologia clinică a medicației hipolipidemiante 98

III. 2. Medicația antiagregantă plachetară. **(Al. Duțu, I. Vereșiu)** 108

III.2.1. Breviar de biochimie clinică a hemostazei 109

III.2.2. Nosologia stărilor de hipercoagulare-hiperagregare. Evaluare și patogeneză 120

III.2.3. Farmacologia medicamentelor antiagregate plachetare 122

III.2.4. Medicația hemoreologiei 139

III.2.5. Beneficiul medicației antiagregante plachetare în profilaxia și tratamentul aterosclerozei 139

Bibliografie 142

III.3. Medicația hipotensoare și ateroscleroza **(I. Vereșiu)** 145

III.3.1. Principii generale de tratament hipotensor 150

III.3.2. Beneficiile și riscurile terapiei hipotensoare în profilaxia și tratamentul aterosclerozei 161

Bibliografie 162

III.4. Utilizarea în practică a medicației antiaterosclerotice **(N. Hâncu)** 164

III.4.1. Farmacoterapia hiperlipidemiilor 164

III.4.2. Farmacoterapia și profilaxia secundară a aterosclerozei 177

III.4.3. Beneficiul, riscul și perspectivele farmacoterapiei antiaterosclerotice . . 177

Bibliografie 179

Scanned with OKEN Scanner

THE PHARMACOTHERAPY OF ATHEROSCLEROSIS SUMMARY

PREFACE 7

List of abbreviation 9

I. Principles of prophylaxis and therapy of atherosclerosis 11

I.1. Definition of terms and importance of the problem **(N. Hâncu)** 11
I.1.1. Definition of terms 11
I.1.2. Importance of atherosclerosis 13

I.2. Atherogenesis, atherosclerotic lesions and their reversibility **(N. Hâncu)** . . 13
I.2.1. Atherosclerotic lesions 13
I.2.2. Atherogene mechanisms 18
I.2.3. Natural history of atherogenesis-atherosclerosis 27
I.2.4. Evaluation of atherosclerosis 32

I.3. Principles of atherosclerosis prophylaxis and therapy **(N. Hâncu)** 32
I.3.1. Primary populational prophylaxis 34
I.3.2. Primary individual prophylaxis 35
I.3.3. Secondary prophylaxis 36
I.3.4. Problems of atherosclerosis remedy; the role of medication in prophylactic strategy 36
Bibliography 38

II. Experimental data on antiatherosclerotic medication 42

II.1. Experimental models of atherosclerosis production; their importance for the study of antiatherosclerotic medication **(B. Cuparencu)** 42
II.1.1. Models reproducing hyperlipidemia 43
II.1.2. Models reproducing vascular lesions 49
II.1.3. Models reproducing the thrombosis phenomens due to atherosclerosis 52
II.1.4. Models investigating in detail the medication action mechanisms . . . 53
Bibliography 55

II.2. The role of the central nervous system in the atherosclerosis pathogenesis. Effects of antiatherosclerosis medication that can be mediated through the central nervous system **(I. Horak, B. Cuparencu)** 56
Bibliography 66

II.3. Effects of vegetativotrophic medication on atherosclerosis **(A. Bielesanu)** 68
Bibliography 74

Scanned with OKEN Scanner

III. Clinical data on antiatherosclerotic medication 76

III.1. Lipids and lipoprotein-lowering drugs 76

III.1.1. Summary of biochemistry 76

III.1.2. Nosology of hyperlipidemia and the main pathogenetic mechanisms . . 87

III.1.3. Clinical pharmacology of lipid lowering drugs 98

III.2. Platelet aggregation inhibitors **(Al. Duțu, I. Vereșiu)** 108

III.2.1. Summary of clinical biochemistry of hemostasis 109

III.2.2. Nosology of the hypercoagulation-hyperagregation states. Evaluation and pathogenesis 120

III.2.3. Pharmacology of the platelet agregation inhibitors 122

III.2.4. Medication of blood rheology 139

III.2.5. Benefit of the platelet aggregation inhibitors in atherosclerosis prevention and treatment 139

Bibliography 142

III.3. Hypotensive medication and atherosclerosis **(I. Vereșiu)** 145

III.3.1. Principles of the hypotensive therapy 150

III.3.2. Benefits and risks of the hypotensive therapy in atherosclerosis prevention and treatment 161

Bibliography 162

III.4. Practical utilisation of the antiatherosclerotic medication **(N. Hâncu)** . . . 164

III.4.1. Pharmacotherapy of the hiperlipidemia 164

III.4.2. Pharmacotherapy and secondary prophylaxis of the atherosclerosis . . 177

III.4.3. Benefits, risks and perspectives of the atherosclerosis pharmacotherapy 177

Bibliography 179

Scanned with OKEN Scanner

CUVÎNT ÎNAINTE

Copleşită de propria sa reputaţie — sumbră şi descurajantă — ateroscleroza este creuzetul unde se amalgamează eforturi şi ambiţii multidisciplinare.

Scopul?

Unul singur: descifrarea mecanismelor aterogene. Ar fi suficient. În continuare remediul va decurge în mod firesc.

Sîntem departe? Sîntem aproape de acest moment?

Răspunsul are cel puţin două faţete. Înregistrînd descoperirea unor gene mutante implicate în aterogeneză, corectabile prin tehnologiile geneticii moleculare, am fi tentaţi să credem într-o rezolvare spectaculară şi iminentă. Încercînd însă să modificăm stilul de viaţă modern — densificat cu factori de risc aterogen — sîntem copleşiţi de complexitatea implementării la nivelul populaţional.

Are medicamentul vreun rol în acest considerabil efort spre binele biologic? Da. Dar nu unul de prim ordin. Paradoxal, o lucrare de farmacoterapie doreşte să sublinieze tocmai acest aspect. Şi nu numai atît ! Decizia asupra medicaţiei trebuie atent chibzuită dar apoi ferm aplicată. Există riscuri? Evident. Se spune chiar cu multă plasticitate şi cu mult substrat că de fapt este vorba de „riscul tratării riscului". Să fie oare acesta mai mare decît riscul prin pasivitate? Greu de crezut dar nu trebuie eludat. Iată de ce în loc de concluzie, pastişăm acum ceea ce scriam în 1976: „Să nu indicăm medicaţia anti-

Scanned with OKEN Scanner

aterosclerotică — de frică — dar . . . să nu ne fie frică . . . să o indicăm".

Şi pentru a nu rămîne datori cititorului, credem că momentul succesului în lupta antiaterosclerotică este încă departe. El poate fi apropiat — ca realizare conceptuală — deoarece se vede deja capătul tunelului. Pentru ca transferul succesului la nivel populaţional să nu îmbrace chipul fetei Morgana este vital ca orice realizare cu valoare absolută să fie preluată.

Mulţumim Editurii Medicale pentru că a înţeles utilitatea unei astfel de lucrări şi mai ales că ne-a oferit şansa actualizării ei. Pentru truditorii scrisului este o adevărată încîntare să constate că factorii de decizie editorială îşi manifestă nedisimulat aspiraţia spre nou şi util. Am încercat să nu îi dezamăgim. La fel ca şi pe cititori.

N. Hâncu

Scanned with OKEN Scanner

ABREVIERI

ACAT = Acil-CoA: colesterol aciltransferaza
ACTH = hormon adrenocorticotrop
ADP = adenozinfosfat
AG = acizi graşi
AGL = acid gras liber
APO = apoproteine
AHA = American Heart Association
ATS = ateroscleroză
CPTP = coagulare-fibrinoliză-trombocite-prostaglandine
CHILO = chilomicroni
CMN = celule musculare netede
CI = cardiopatie ischemică
COL = colesterol
COL HDL = colesterol conţinut în HDL
COL LDL = colesterol conţinut în LDL
COL VLDL = colesterol conţinut în VLDL
DCI = diclorizoproterenol
DOPA = acid 2-amino-3(3,4-hidroxifenil) — propionic
DZ = diabetul zaharat
DZI = diabetul zaharat insulinodependent (sin. DZ tip I)

Scanned with OKEN Scanner

DZN = diabetul zaharat noninsulinodependent (sin. DZ tip II)
EDGF = endothelial derived growth factor
FCL = factorul de complexare a lipoproteinelor
FRA = factori de risc aterogen
GAG = glicozaminoglicani
HCOL = Hipercolesterolemie
HDL = lipoproteine cu densitate înaltă (alfa lipoproteine)
HLP-DLP = hiperlipoproteinemie — dislipoproteinemie
HTA = hipertensiune arterială
HTG = hipertrigliceridemie
IDL = lipoproteine cu densitate intermediară
LCAT = lizolecitin-colesterol-acil-transferaza
LDL = lipoproteine cu densitate joasă (beta lipoproteine)
LPL = lipoproteinlipaza
LRC = Lipid Research Clinics
MDCF = macrophag derived growth factor
MRFIT = Multiple Risk Factor Intervention Trial
NHLBI = National Heart Lung and Blood Institute
NIH = National Institute of Health
NSILA = Nonsupresible Insuline Like Activity
OMS = Organizaţia Mondială a Sănătăţii
RAF = regim de activitate fizică
STG = scăderea toleranţei la glucoză
STGA = scăderea toleranţei la glucoză anterioară
STGP = scăderea toleranţei la glucoză potenţială
TG = trigliceride
TSH = tireotrop hormon
TTGO = testul toleranţei la glucoză pe cale orală
VLDL = lipoproteine cu densitate foarte joasă (prebeta lipoproteine)

Scanned with OKEN Scanner

I. PRINCIPIILE PROFILAXIEI ŞI TERAPIEI ATEROSCLEROZEI

I.1. DEFINIREA TERMENILOR ŞI IMPORTANŢA PROBLEMEI

I.1.1. DEFINIREA TERMENILOR

Ateroscleroza este o boală cu substrat morfopatologic reprezentat de leziunile aterosclerotice focale din arterele mari şi mijlocii, în diferite faze de evoluţie, în urma cărora rezultă scleroză şi micşorarea lumenului arterei, tulburări hemodinamice, metabolice şi tisulare în teritoriul de distribuţie (1).

Pe plan clinic, ateroscleroza este reprezentată de tablouri polimorfe care variază de la starea de sănătate aparentă, pînă la entităţile distincte, adică organopatiile aterosclerotice: cardiopatie ischemică, boala cerebrovasculară, arteriopatia obliterantă a membrelor inferioare, anevrismul aortic. Acestea afectează condiţia biologică a omului, influenţînd inserţia sa socială, profesională şi familială sau în cazuri extreme produce moartea (1).

Organopatiile aterosclerotice au apărut epidemic în deceniile 5, 6 şi 7 ale secolului nostru, reprezentînd şi azi principala cauză de deces în ţările dezvoltate sau în curs de dezvoltare. Ele sînt deci, o problemă de sănătate publică.

Etiologia aterosclerozei nu se cunoaşte. S-a demonstrat asocierea ei cu mai mulţi factori de risc, fiind denumită boală multifactorială. Mecanismele patogenice sînt de asemeni multiple, ele acţionînd încă din copilărie (1).

Leziunile aterosclerotice reprezintă un termen generic care cuprinde una sau toate formele sau stadiile leziunilor următoare (11):

Leziuni precoce: striaţii lipidice, plăci gelatinoase, microtromboze.

Leziuni avansate: plăci fibroase (fără aterom), plăci aterosclerotice (cu aterom).

Scanned with OKEN Scanner

Leziuni complicate: leziuni avansate complicate cu ulcerații, calcifiere masivă, hemoragie și mai ales tromboză.

Se precizează că *ateromul* se definește ca masa necrotică centrobazală (proteică și lipidică) prezentă în placa aterosclerotică. Leziunile care au în structură aterom se numesc *leziuni ateromatoase* (plăcile aterosclerotice și leziunile complicate).

Arterioscleroza este un termen generic care definește „îngroșarea și indurarea pereților arteriali". După unii autori, ateroscleroza ar fi o formă a arteriosclerozei, alături de fibroscleroză, mixofibroscleroză (artere mari), scleroza Mönkeberg și scleroza Fahr (artere mijlocii) și arterioloscleroza (artere mici și arteriole) (2). Există tendința de a întrebuința termenii de arterioscleroză și ateroscleroză, în același sens (3).

Aterogeneza etichetează mecanismele care produc leziunile aterosclerotice (4). Se referă atît la histogeneză cît și la acțiunea factorilor de risc aterogen. Ateroscleroza începe în copilărie, durează toată viața, cu perioade de accelerare și staționare. O lungă perioadă leziunile aterosclerotice sînt asimptomatice. Apoi, lent sau deseori brusc apar acuzele organopatiilor sau chiar moartea subită (1).

Deși controversată, *reversibilitatea leziunilor aterosclerotice* este totuși posibilă dar nu spontan ci doar sub influența unor măsuri adecvate de control și probabil, doar parțial.

Organopatiile aterosclerotice sînt consecința progresiei leziunilor aterosclerotice, fiind corelate cu factorii de risc aterogen dar existînd și în afara lor.

Pe de altă parte există factori de precipitare ai organopatiilor care nu sînt recunoscuți ca factori de risc aterogen (ex. efortul fizic de mare intensitate precipită infarctul miocardic sau fibrilația ventriculară fără a fi FRA).

Factorul de risc se definește în general ca orice condiție sau caracteristică ce poate determina în cazul unui subiect, posibilitatea apariției unei boli manifeste clinic (5). Are deci o semnificație predictivă. Inițial, factorii de risc au fost folosiți în cazul cardiopatiei ischemice, ulterior, utilizarea lor s-a extins și la alte organopatii fiind denumiți generic „*factori de risc ai organopatiilor aterosclerotice*" (1). Majoritatea datelor din literatură se referă la cardiopatia ischemică.

Defalcarea principalilor factori de risc în funcție de localizarea organopatiilor se face astfel (1, 6):

— Pentru cardiopatia ischemică: HLP (în special hipercolesterolemia), fumatul, HTA, DZ, hiperuricemia, obezitatea, stresul psihic.

— Pentru boala cerebrovasculară (în special hemoragia cerebrală): HTA, DZ, obezitatea.

— Pentru arteriopatia obliterantă periferică: fumatul, HLP, DZ.

Factorii de risc aterogen (FRA) se referă la factorii asociați cu aterogeneza. Am folosit acest termen încă din anul 1976, considerînd că pentru medicina profilactică are un sens mai cuprinzător (1, 8). Termenul este recent folosit și de un grup reprezentativ de cercetători (9, 10).

Scanned with OKEN Scanner

I.1.2. IMPORTANȚA ATEROSCLEROZEI

În ultimele trei decenii ateroscleroza este etichetată sugestiv „ucigașul nr. 1 al omului secolului XX". Aforismul se bazează pe faptul că în țările dezvoltate și în curs de dezvoltare organopatiile aterosclerotice (cardiopatia ischemică, hemoragia cerebrală) constituie principala cauză de mortalitate, înaintea cancerului și a accidentelor de circulație. Este adevărat că în unele țări (S.U.A., Canada, Austria, Africa de Sud, Belgia, Finlanda, Norvegia) datorită unor măsuri profilactice complexe, rata mortalității prin infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale este în scădere. Ea rămîne însă la cote înalte, aducînd daune financiare considerabile care sînt estimate în S.U.A. la 60 milioane dolari anual (4).

În alte țări (R. S. România, Bulgaria, R. D. Germania, Danemarca, Suedia, Franța, Ungaria, Islanda, Iugoslavia) rata mortalității prin aceste organopatii aterosclerotice este în creștere. La noi în țară, între 1969—1977 rata mortalității prin cardiopatie ischemică a crescut la bărbați de la 170,5 la 237,3 la 100 000 locuitori, cu vîrsta între 35—74 ani. Aceasta înseamnă o diferență apreciabilă de +66,8 (+39,2%) ceea ce ne situează pe locul 3 în statistica OMS (4, 5). Fenomenul este semnalat și la femei, unde crește rata mortalității de la 102,1 la 130,7, indicînd o diferență de +28,6 (+28%) ceea ce ne situează pe locul 2 în aceeași statistică.

Această situație deosebit de alarmantă a obligat organismele naționale și internaționale de specialitate la luarea unor decizii profilactice și terapeutice corespunzătoare. Așa este cazul raportului Comitetului de experți OMS din 1982 (12), expertizei americane din 1983 (13) sau recentelor măsuri pentru prevenirea și combaterea principalelor boli cardiovasculare elaborate de Birourile Executive ale Consiliului Sanitar Superior și Ministerului Sănătății (14).

Există pînă în prezent suficiente date, rezultate din cercetări prospective, care confirmă eficiența măsurilor profilactice în aterogeneză și organopatiile aterosclerotice, bazate pe eradicarea și/sau atenuarea factorilor de risc (15).

I.2. ATEROGENEZA, LEZIUNILE ATEROSCLEROTICE ȘI REVERSIBILITATEA LOR

I.2.1. LEZIUNILE ATEROSCLEROTICE

Elementele structurale ale arterelor normale sînt cele trei tunici: intimă, medie și adventice (17, 23) (Fig. 1.1). În funcție de predominanța elementelor celulare musculare sau a celor elastice din tunica medie, artera este de tip muscular sau de tip elastic. Din punct de vedere funcțional și structural am sistematizat peretele arterial în patru sectoare: endotelial, conjunctival, lipidolipoproteinic, coagulare-fibrinoliză-trombocite-prostaglandine (Tabel 1.I).

Scanned with OKEN Scanner

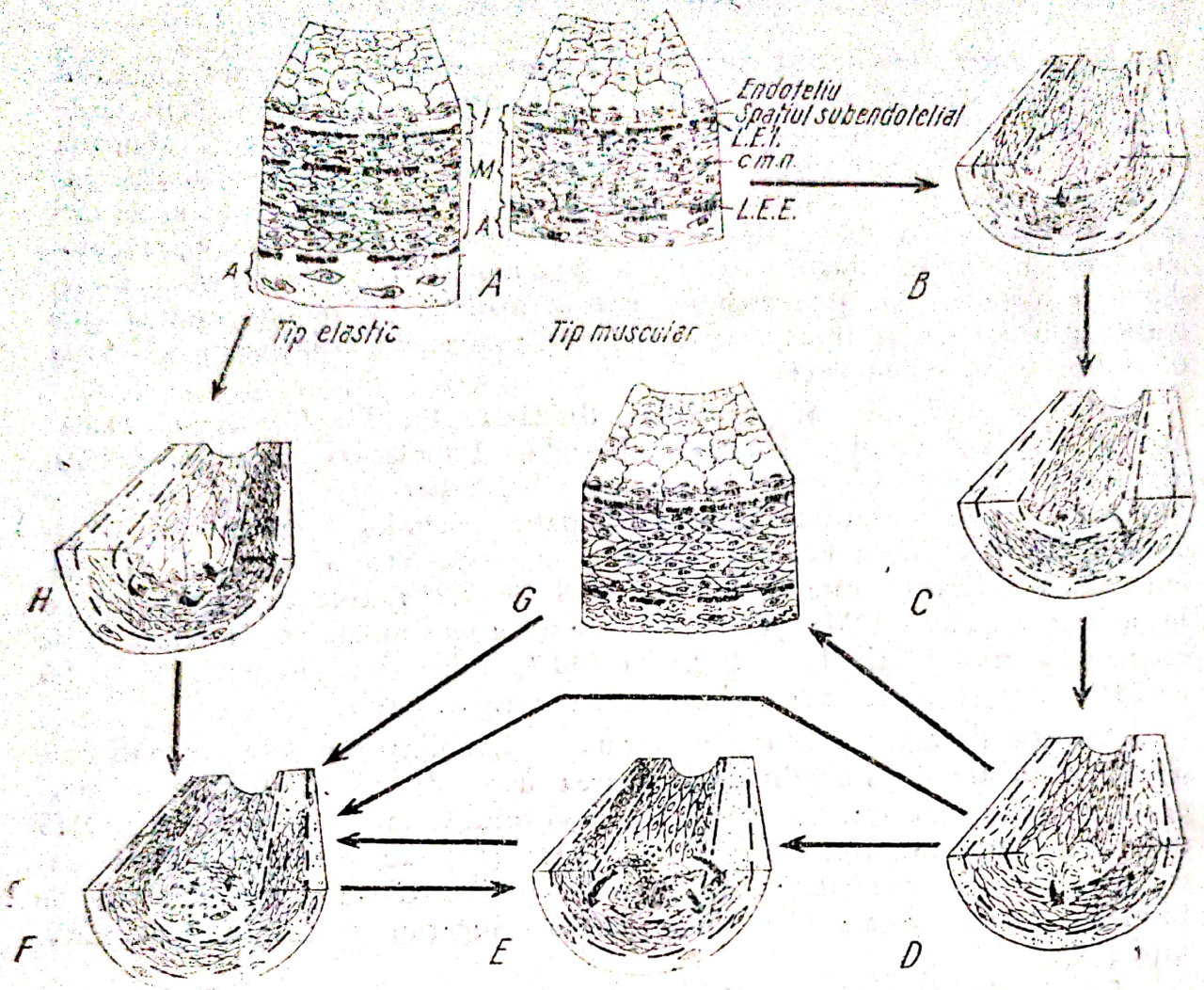


Fig. 1—1 — Principalele etape ale aterogenezei „conform ipotezei răspunsului la injurii" (schemă compusă după ref. 16—30).

A — Structura arterială normală;
B — Injuria endotelială (LDL, viruși, homocisteină, toxine, factori imunologici) induce secreția factorului de creștere;
C — Aderarea imunocitelor de endoteliul lezat care secretă în continuare factorul de creștere;
D — Monocitele migrează subendotelial, formează striații lipidice și secretă P.D.G.F;
E — Macrofagele (derivate din monocite) stimulează și irită endoteliul care acoperă striațiile lipidice;
F — Etapă avansată în care se formează plăcile fibroase (PF) prin proliferarea celulelor musculare netede migrate în spațiul subendotelial din tunica medie; acestea pot constitui o nouă sursă de P.D.G.F. PF se pot forma direct (vezi D) prin convergența striațiilor lipidice;
G — Dacă injuria endotelială dispare, se postulează că din etapa striațiilor lipidice și a plăcilor fibroase se poate produce regenerarea epiteliului, regresia leziunilor subendoteliale, persistînd o minimă îngroșare a intimei. Din această etapă, prin reapariția injuriilor endoteliale se produce o evoluție directă spre plăcile fibroase;
H — Reprezintă o cale aterogenă recent demonstrată în care injuria endotelială este pur funcțională: structura factorului de creștere; acesta produce migrarea și proliferarea c.m.m. care în prezența unui endoteliu intact morfologic induc apariția plăcilor fibroase;
1—I; intima; 2—M: media; 3—A: adventicea; 4—c.m.n.: celule musculare netede; 5—L.E.I.: lamina elastică internă; 6 — L.E.E.: lamina elastică internă.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1.I

Principalele funcţii şi căi metabolice din sectoarele partieto-arteriale (LP = lipoproteine, Li = =lipide, Fl = fosfolipide, EC = esteri de colesterol, ACAT = acil CoA, colesterol aciltransferaza, LCAT = lizolecitin colesterol (aciltransferaza)

I. Sectorul endotelial (4, 2, 16, 19)

Permeabilitatea selectivă
Activitatea antitrombotică: sinteza şi secreţia prostaciclinei şi a factorului VIII.
Activitate fibrinolitică: sinteza fibrinolizei şi a activatorilor plasminogenului
Metabolismul lipidic şi lipoproteinic (vezi punctul III)
Conversia angiotensinei I în angiotensină II, inactivarea serotoninei, bradikininei, norepinefrinei
Sinteza GAG, colagenului (tip IV şi V) şi glicoproteinelor
Sinteza EDGF şi fibronectinei
Endoteliocontracţia şi controlul relaxării c.m.n.
Capacitatea de regenerare şi replicare atît *in vivo* cît şi în culturi de ţesuturi
Rezistenţa opusă stresului hemodinamic

II. Sectorul conjuctival (1, 2, 3, 7, 16, 20, 30, 17)

1. *Celulele musculare netede*

Funcţii metabolice complexe datorită dotării cu un aparat enzimatic complet
Sinteza de GAG, elastină, colagen, glicoproteine
Sinteza de glicogen, Fl, TG, AG, col. EC, enzime şi coenzime
Metabolizarea lipidelor şi lipoproteinelor (vezi punctul III)
Existenţa stării „contractile" şi „sintetice" precum şi a procesului de „modulare"

2. *Macrofage:* (Fig. 1—1) şi tabel 1. IV. B—2

3. *Colagenul*

Distribuţie: 25—35% din greutatea ţesutului arterial uscat predomină tipul III şi I (4/1)
Rol: element structural de bază, localizat în cele 3 tunici: prin dispunerea sub formă de fibre „înşurubate" în jurul fibrelor elastice, acestea sînt protejate de distensiile bruşte ce ar provoca ruperea lor

4. *Elastina*

Distribuţie: 30—40% din greutatea ţesutului arterial predomină în media arterelor de tip elastic
Rol: extensibilitatea şi elasticitatea fibrelor elastice conferă arterei proprietatea de a menţine presiunea diastolică, distensia exagerată este limitată de fibrele de colagen.

5. *Glicozaminoglicanii—proteoglicanii*

Distribuţie: 1% din ţesutul uscat, fiind formaţi din condroitin sulfat (41%), acid hialuronic (39), dermatan sulfat (11%) şi heparan sulfat (9%)
Rol: a) permeabilitatea selectivă (efectul „de sită") împreună cu fibrele de colagen şi elastină (acidul hialuronic); b) efecte anticoagulante (condroitin 4—S şi 6—S, heparan sulfatul, heparina care se evidenţiază greu la suprafaţa endoteliului) deci anti ATG; c) dermatan —S are efect ATG. Toţi GAG se găsesc sub formă de PG. Prin depolimerizarea GAG se pierde activitatea anti ATG.

6. *Glicoproteinele („de structură")*

Distribuţie: 0,7% din ţesutul uscat (hexozamină, hexoză, fucoză, acid sialic, peptide)
Rol: a) datorită interconectării cu colagenul, participă la stabilirea structurală a arterei, la remodelări, la adaptarea la stresul hemodinamic; b) capacitate antigenică foarte crescută

Scanned with OKEN Scanner

III. Sectorul lipidic-lipoproteinic (1, 6, 7, 10, 19, 22)

1. *Sistematizare:* cuprinde aspectele funcționale și metabolice ale Li și LP parietale, distribuite în mai multe structuri.
2. *Penetrația Li și LP în perete.* Prin endoteliul normal pătrund LDL, IDL, VLDL, HDL. Mecanismul: a) endocitoză mediată de receptori specifici pentru LDL (prezenți la suprafața celulelor endoteliale); b) endocitoză nespecifică (fagocitoză și pinocitoză); c) complexele joncționale; d) endoteliocontracție. *Particularități:* a) în timpul transportului transendotelial LP își modifică proprietățile fizico-chimice; b) în spațiul subendotelial LP sînt „reținute" de „sita" formată din fibrele colagenice, de bariera reprezentată de lamina elastică internă și de interacțiunea lor cu matricea conjunctivală.
3. *Căile metabolice* a) Sistemele lipidice au fost demonstrate pentru AG, col EC, FL, TG. Cea mai mare importanță o are sinteza EC care se realizează prin: ACAT, LCAT, colesterol esteraza lisosomală, ierarhizarea fiind: oleat, palmitat, stearat, linoleat. Predomină esterificarea prin ACAT ceea ce explică acumularea oleatului de COL.; b) Catabolismul a fost demonstrat pentru Li. Hidroliza EC se realizează prin colesterol ester hidrolaza lisosomală, avînd o rată ierarhizată astfel: linoleat, stearat, palmitat, oleat. Hidroliza sfingomielinei are de asemenea o rată scăzută, motiv pentru care concentrația ei este crescută; c) metabolismul LDL care sînt principalul donator de EC:
4. *Distribuția Li:* tabel 1.II.
5. *Compartimentarea căilor metabolice:* a) Celulele endoteliale: transportul LP, Li, metabolismul LDL, receptori LDL, hidroliza TG—LP prin LPL, schimbul de EC. b) c.m.n., toate căile de la punctul 3.

IV. Sectorul CPTP: tabel 1.IV.D

Leziunile aterosclerotice apar în arterele mari și mijlocii (diametrul > 1 mm), considerîndu-se că principala modificare este cea de la nivelul intimei. În tabelul 1.II sînt redate principalele aspecte histopatologice, biochimice, topografice și evolutive ale leziunilor aterosclerotice.

Tabel 1.II

A. Leziunile aterosclerotice

Leziunea	*Caracteristici și semnificație (1, 2, 3, 11, 17, 27)*
Îngroșarea fibromusculară a intimei (I F M I)	*Descriere:* îngroșare a intimei din arterele coronare (predominant), aorta abdominală și toracică care apare în perioada 0—5 ani dar a fost evidențiată și la feți în luna 4-a de gestație (17). IFMI se produce prin c.m.n., colagen și fibrele elastice fine. *Semnificație:* IFMI este o adaptare fiziologică la stresul hemodinamic, condiționată genetic. Alți autori o consideră ca o leziune preateromatoasă (preplacă). Trecerea la placa ATS ar presupune etapa de histoliză intimală (dezintegrarea focală a componentelor țesutului conjunctiv) (8).
Plăcile gelatinoase (PG)	*Descriere:* placă intimală focală, clară, care practic nu conține lipide fiind formată din c.m.n., fibrile dispersate de colagen, elastină și GAG. Majoritatea PG au fost descrise în aortă. *Semnificație:* PG sînt o formă specială a IFMI (47) considerată ca leziune ATS timpurie, deci cu potențial evolutiv spre placa ATS. Alți autori o consideră ca un simplu edem intimal.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1.II. (Continuare)

Leziunea	Caracteristici și semnificație (1, 2, 3, 11, 17, 27)
Striuri lipidice (SL)	*Descriere:* acumulare intimală de lipide sub forma celulelor spumoase care provin din c.m.n. și macrofage (SLJ). Alte SL conțin lipide extracelulare, celule de inflamație, capilare de neoformație și fibre de colagen (SLA). SL se prezintă sub formă de puncte sudanofile (cu diametru 0,1—0,5 mm, vizibile cu lupa) și pete galbene, opace la suprafața arterelor, fără a proemina în lumen. *Semnificație* 1. SLJ apar în primele luni după naștere în aorta toracică și abdominală, apoi în arterele coronare (10—15 ani mai tîrziu), cerebrale și carotidă (10 ani mai tîrziu decît în coronare). Se consideră că SLJ sînt programate genetic, nu sînt corelate cu FRA și deci nu evoluează spre placa ATS. 2. SLA apar în perioada 15—30 ani în teritoriile unde frecvența ATS este mare, sînt corelate cu FRA și deci se consideră că transformarea lor în plăci fibroase este posibilă. Conversia SL în plăci este foarte controversată și încă neelucidată (8, 48)
Microtrombii (MT)	*Descriere:* trombi vizibili doar microscopic, la suprafața endoteliului de unde sînt încorporați în spațiul subendotelial, suferind procesul de organizare conjunctivă. *Semnificație.* Unii autori susțin că numeroase plăci fibroase provin din organizarea MT. Această ipoteză este fie absolutizată, fie negată. Reținem observațiile lui Velican (17) care susțin că pînă la 25 ani MT nu participă la ATG. După această vîrstă ei intervin în evoluția plăcilor.
Plăcile fibroase (PF) și aterosclerotice (PA)	*Descriere:* PF se prezintă sub forma unui nodul gri-sidefiu ce proemină în lumen. Microscopic sînt formate dintr-un „centru" bogat în substanțe lipidice extracelulare, înconjurat de o capsulă formată din c.m.n. și țesut conjunctiv. PF care au regiunea centrobazală necrotică bogată în substanțe proteice și lipidice atestă ateromul (*atheros* = terci, gr), deci prezența PA. *Semnificație:* PF și PA apar în aorta abdominală și arterele coronare după vîrsta de 20 ani, iar în aorta toracică și arterele cerebrale după vîrsta de 30 ani. PF și PA sînt considerate leziuni ATS avansate, corelate în parte în FRA.
Leziunile complicate (LC)	*Descriere:* LC sînt formate din PF și mai ales PA complicate prin ulcerații, calcificare masivă, hemoragie, tromboză, embolie. *Semnificație:* LC au de regulă corespondență clinică sub forma organopatiilor ATS (fig. 1.4). Ele sînt în parte corelate cu acțiunea FRA.
Reversibilitatea leziunilor	Leziunile inițiale sînt reversibile (Fig. 1.1). Leziunile avansate („plăcile") sînt parțial reversibile prin reducerea volumului centrului necrotic și a cazului fibros (Fig. 1.1). Dintre leziunile complicate, reversibilitatea a fost dovedită în cazul trombusului și emboliilor.
Progresia leziunilor (3)	Grupa 1 rată de progresie 1—3 ani Grupa 2 rată de progresie 5—8 ani Grupa 3 rată de progresie 10 ani

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1.II. (Continuare)

Leziunea	Caracteristici şi semnificaţie (1, 2, 3, 11, 17, 27)
Topografia leziunilor (aspecte vizuale) (2)	Aorta inferioară şi art. iliace Art. coronare Art. femurale, poplitee, aorta toracică Art. carotide interne Art. vertebrale, bazilare şi cercului Willis.

B. Compoziţia lipidică în leziunile ATS (mg/100 g ţesut uscat) (cit. 1)

Artera	*Fosfolipide*	*Colesterol total*	*Esteri de Colesterol*	*Trigliceride*
Intima normală	2,04	0,80	0,70	1,66
Striuri lipidice	4,45	2,88	17,4	3,70
Placa fibroasă	9,51	12,6	29,7	3,13

C. Compoziţia în lipide, lipoproteine (LP) fibrinogen şi fibrină a intimei normale, plăcilor gelatinoase şi fibroase şi a trombilor murali (cit. 1)

Artera	*Concentraţia mg/100 mg ţesut uscat*				
	LP libere	*LP legate*	*Fibrinogen*	*Fibrină*	*Colesterol rezidual*
Intima normală	3,8	0,6	2,5	2,5	3,6
Plăci gelatinoase	13,7	1,8	7,7	4,3	3,4
Plăci fibroase	1,5	3,3	1,9	4,9	72,9
Trombi murali	10,1	4,3	21,9	47,9	5,3

I.2.2. MECANISMELE ATEROGENE

Aterogeneza cuprinde mecanismele de acţiune ale factorilor de risc aterogen care au ca rezultat histogeneza leziunilor aterosclerotice. Prezentăm în figura 1.2 schema generală a aterogenezei, elaborată iniţial în 1976 (8) îmbunătăţită apoi în 1981 (28) şi 1985 (1). Este o interpretare sintetică, utilă practicianului, modelabilă şi perfectabilă în funcţie de viitoarele achiziţii (1).

Sistematizarea factorilor de risc aterogen (fig. 1.3.) am făcut-o în funcţie de semnificaţia şi poziţia lor faţă de leziunile aterosclerotice. Ei acţionează asimetric şi asincron. Debutul acţiunii unora este în copilărie (patoalimentaţia) sau chiar în perioada intrauterină (carenţa în vitamină B_6 sau hiperinsulinismul matern) dar majoritatea se evidenţiază la adultul tînăr şi matur, culminînd cu perioada decadelor 6—8. Asimetria se manifestă prin inegalitatea intensităţii aterogene. Aceasta, sub raport cauzal şi patogenetic, a demonstrat diferenţierea factorilor de risc în: siguri, probabili şi suspecţi,

Scanned with OKEN Scanner

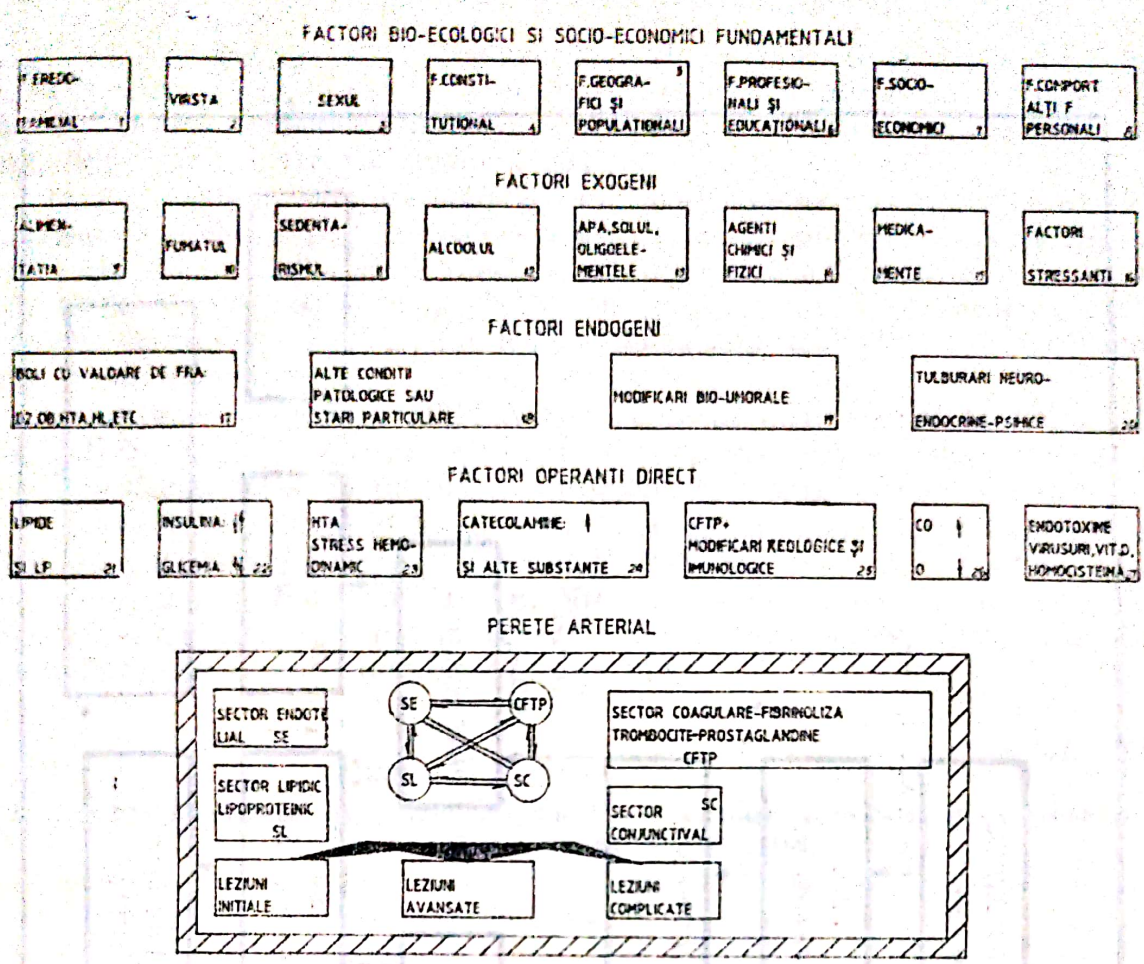


Fig. 1—2 — Schema generală a aterogenezei (cit. 1). Casetele numerotate conţin FRA grupate conform unei sistematizări arbitrare. Pînă în anul 1981 au fost identificaţi 246 de factori asociaţi în aterogeneză. Detaliem doar conţinutul unor grupuri de FRA care au importanţă în practică.

A — Caseta 4: tipul amprentelor, tipul constituţional endomezomorf, cudura lobului urechii, înălţimea redusă;

B — Caseta 5: mediul urban, altitudinea joasă, migraţia, aglomerările, climatul rece;

C — Caseta 6: profesiile sedentare, stresante, suprasolicitante, conflictuale, care nu produc satisfacţii, scăderea nivelului educaţional;

D — Casetele 7, 8 şi 16: creşterea indicelui de schimbare a vieţii, dezinserţia socială, stresuri psiho-sociale; tip comportamental A, factori conjugali, conflicte familiale;

E — Caseta 14: expunerea la bisulfit, nitrat, trisulfit, oxid sulfuros, zgomot;

F — Caseta 15: anticoncepţionale, corticosteroizi, tiazidă, dietil stibestrol, medicamente alergizante, hipoglicemiante orale;

G — Caseta 17: DZ, HL—HLP, HTA, obezitatea, hiperuricemiile, guta;

H — Casetele 18 şi 20: hipertrofia ventriculară stîngă, scăderea capacităţii pulmonare, endocrinopatii, nefropatii, viermii, bacteriemii, hipoacuzia, boli psihice, sarcina, menopauza precoce, oligomenoreea, ovarectomia bilaterală;

I — Casetele 19 şi 24: scăderea concentraţiei plasmatice de catecolamine, angiotensină II, hormonului de creştere, vasopresinei, serotoninei, bradikininei, corpilor cetonici, acizilor biliari, alfa-2 globulinelor, factorului reumatoid, raportului estradiol/testosteron, iodului şi creatininei.

Scanned with OKEN Scanner

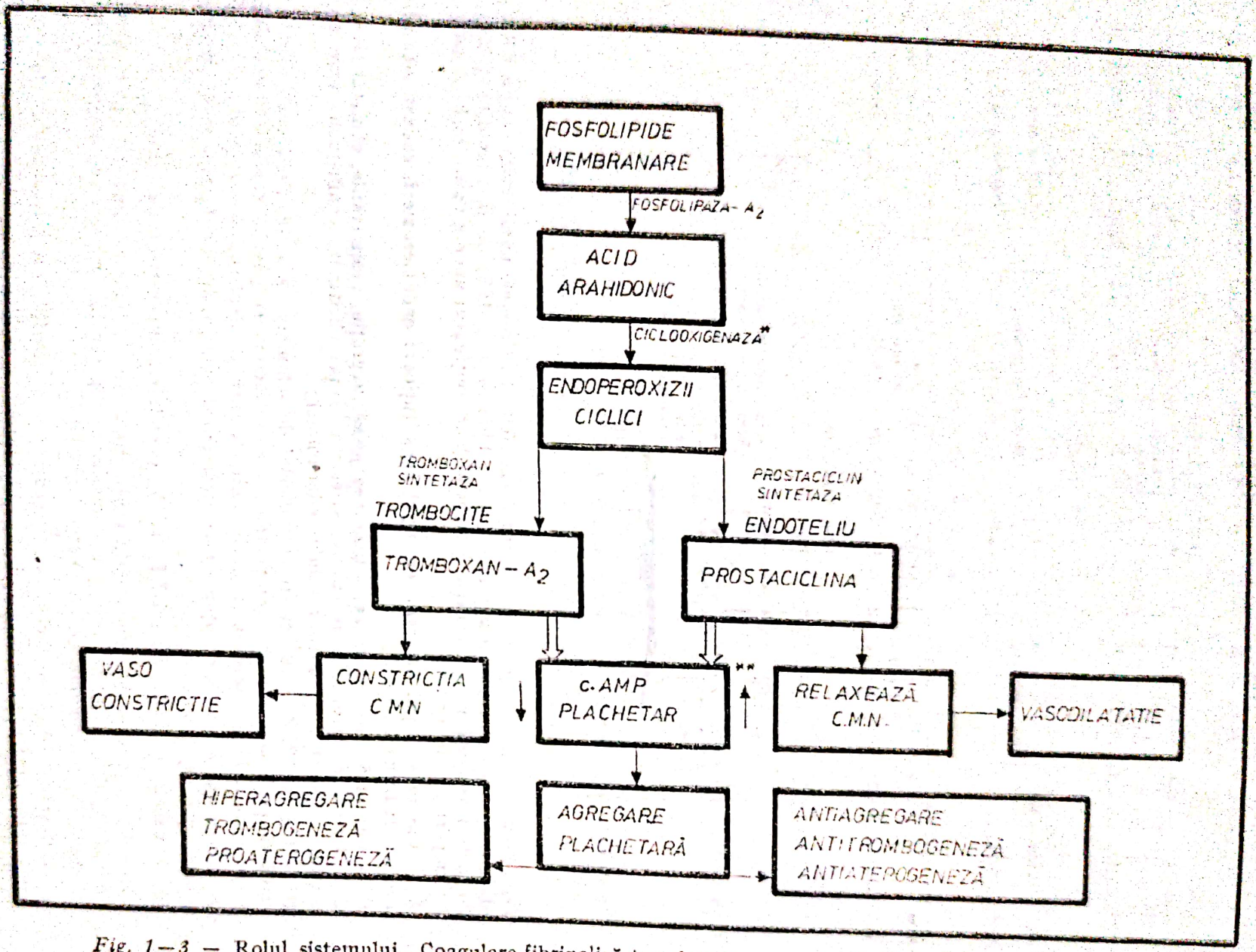


Fig. 1—3 — Rolul sistemului „Coagulare-fibrinoliză-trombocite-prostaglandine" în aterogeneză (1, 2, 50).

Scanned with OKEN Scanner

respectiv: inițiatori, promotori, potențatori și precipitanți ai aterogenezei și manifestărilor sale clinice (1, 4, 5, 6, 7, 9). Datorită importanței, demonstrată pentru hipercolesterolemie, hipertensiune arterială și fumat, aceștia sînt definiți factori de risc aterogen major (4, 12).

Deși nu se pot face precizări satisfăcătoare asupra mecanismelor de declanșare, de progresie sau regresie a aterogenezei, în prezent există suficiente date care susțin că aterogeneza debutează timpuriu; în copilărie are o evoluție lentă, asimptomatică timp de 20—40 ani, iar apoi brusc generează accidentele cardiovasculare sau, tot lent, se instalează tabloul clinic al organopatiilor aterosclerotice.

Mecanismul de acțiune al FRA este cunoscut doar parțial (Tabel 1.III) dar trebuie precizat că între ei există o complexă interacțiune, corelație și interdependență, fenomen prezent și între cele 4 sectoare parietoarteriale.

Pînă în prezent s-au elaborat multe ipoteze referitoare la histogeneza leziunilor aterosclerotice, fiecare accentuînd rolul unui sector sau al altuia, fiind criticate de unii și acceptate de alții. Nici o ipoteză nu are valoare generalizatoare, fapt explicabil avînd în vedere complexitatea aterogenezei, caracterul ei multifactorial și pluripatogenetic (Tabel I.IV).

Tabelul 1.III

Principalele mecanisme de acțiune ale FRA care au importanță în practica medicală (14, 20, 37, 62, 63, 64, 87, 105—109)

FRA	*Mecanismul de acțiune*
I. HL—HPL	Perturbarea CFTP: tabel I.IV — secțiunea V.c.
II. Obezitatea: Comportamentul alimentar abuziv (1, 4, 6, 7, 10)	HL—HLP, HTA, DZ, HDL Spectrul lipidic plasmatic normal nu exclude ATG deoarece numărul LP este foarte mare, dar avînd un clearence crescut concentrația lor, deși normală, asigură penetrația accentuată a LDL în peretele arterial. Perturbarea CFTP (Tabel I.IV) Mecanisme imunologice
III. Diabetul zaharat (1, 7, 8, 9, 10, 12, 28)	HL—HLP, HTA, obezitate Perturbarea CFTP; tabel I.IV secțiunea VII Hiperglicemia cronică, hiper și hipoinsulinismul — lezare endotelială — glicozilarea LDL, HDL, fibrinogenului Modificarea GAG, colagen, stimularea c.m.n. Microangiopatia *vasa vasorum* Mecanisme imunologice Senescența celulară Hipoxia tisulară
IV. Fumatul (1, 7, 9)	Tabel I.IV; HDL, ↓ AGL↑ Crește mobilizarea lipidelor Perturbarea CFTP („via" catecolamine): tabel I.IV

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1.III (continuare)

FRA	*Mecanismul de acțiune*
V. Sedentarismul (1, 7, 9)	HL—HLP, obezitatea, HDL, ↓DZ, HTA Scade rezerva cardiacă
VI. Excesul de alcool (1, 7, 9)	HL—HLP, obezitatea, hiperuricemia, Hipercatecolaminemia și perturbarea CFTP
VII. Hipertensiunea arterială (1, 7, 9)	Stres hemodinamic, leziuni endoteliale Proliferarea c.m.n. Hipercatecolaminemie, CFTP (tabel 1.IV)
VIII. Anticoncepționalele (1, 7, 9)	HL—HLP, HDL↓ DZ, STG Sscade prostaciclina: trombogeneză HTA
IX Factorii psihosociali (1, 7, 9)	Favorizează HTA, HL—HLP, obezitatea Agravează DZ Asociați cu: fumatul, alcoolul

Tabelul 1.IV

Ipoteze asupra aterogenezei

A. Rolul sectorului endotelial (SE) (1, 2, 4, 10, 16, 30, 34)

SE participă la ATC prin două căi majore:

a) Creșterea permeabilității și transportului transendotelial, ceea ce facilitează acumularea macromoleculelor plasmatice în spațiul subendotelial.

b) Stimularea trombogenezei (Scăderea capacității antitrombotice și a activității fibrinolitice).

Inducerea acestor căi aterogene este consecința fie a leziunilor sau disfuncțiilor endoteliale („ipoteza răspunsului la injurii") (fig. 1.1), fie a endoteliocontracției (foarte controversat).

B. Rolul celulelor musculare netede (e.m.n.)

a) Conform „ipotezei miogenice" migrarea și proliferarea c.m.n., ca răspuns la acțiunea FRA, reprezintă mecanismul de bază atit în inițierea cît și în progresia leziunilor ATS (fig. 1.1). Factorii mai importanți care stimulează proliferarea c.m.n: LDL, VLDL, PDGF, MDC, F, prostaciclina, Ca^{++}, insulina, hidrocortizonul, trombina, transferina.

b) „Ipoteza mutagenă sau monoclonală" presupune că placa fibroasă este rezultatul proliferării unei singure clone celulare (monoclonale) în urma mutațiilor ce modifică aparatul genetic al c.m.n.

c) Migrarea și proliferarea c.m.n. în intimă are următoarele consecințe:

sinteză crescută și parțial anormală de matrice conjunctivală.

hipercaptarea lipoproteinelor, acumularea esterilor de colesterol și transformarea lor treptată în celule spumoase.

2. *Rolul macrofagelor*

Macrofagele care se găsesc în cantitate crescută în leziunile ATS, provin din monocitele circulante, „atrase" la acest nivel de PDGF.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunile aterogene:

a) fagocitarea şi pinocitoza LP., acumularea esterilor de colesterol şi transformarea treptată în celule spumoase;

b) sintetizarea LPL şi a proteazelor;

c) eliberarea de MDGF;

d) participă la răspunsul imun.

3. *Rolul matricei conjunctivale extracelulare*

Elastina:

a) Concentraţia scăzută şi cu capacitate foarte crescută de a fixa Ca^{++} şi lipidele (stimulată de HTA, catecolamine, vitamina D_3, colesterol alimentar)

b) activitatea elastazei în leziunile ATS, este crescută, ceea ce fragmentează lamele elastice;

c) consecinţa la „a" şi „b": scade rezistenţa şi elasticitatea peretelui arterial la stresurile hemodinamice.

Colagenul:

a) concentraţia crescută (tipul I) datorită creşterii sinezei de către c.m.n (stimulată de HTA, catelolamină, hipoxie, L.P., homocistină);

b) consecinţe: stimularea trombogenezei şi creşterea acumulărilor de lipide în urma lezării esterilor de colesterol.

GAG/Proteoglicanii

a) Concentraţie crescută în striaţiile lipidice şi scăderea în leziunile avansate. (Creşterea sintezei de către c.m.n. şi apoi amplificarea degradării şi depolimerizării lor).

b) Consecinţe: creşterea fixării lipidelor în spaţiul subendotelial (complexe GAG—LDL).

Glicoproteinele

a) creşterea concentraţiei globale (cresc în special cele bogate în hexozamină şi scad cele ce conţin acid sialic).

b) consecinţe: prin capacitatea lor antigenică deosebită, contribuie la agravarea leziunilor ATS.

C. Rolul sectorului lipidic-lipoproteinic (1, 2, 6, 7, 10, 19, 21, 22, 95)

1. *Acumularea lipidică-lipoproteinică în leziunile ATS*

a) Modificarea caracteristică a ATS

b) Aspectele cantitative (Tabelul 1.II) se rezumă astfel:

Creşterea esterilor de colesterol (oleatul predomină intracelular în striaţiile lipidice, iar linoleatul este extracelular în celelalte leziuni.

Creşterea fosfolipidelor (în special sfingomielina)

Creşterea concentraţiei trigliceridelor

Creşterea concentraţiei LDL, IDL, VLDL

Prezenţa lipoperoxizilor şi a produşilor de oxidare a colesterolului.

Predomină faza cristalelor de colesterol care este intens sclerogenă.

2. *Cauzele acumulărilor lipidice-lipoproteinice:*

a) Hiperpermeabilitatea endotelială

b) Creşterea activităţii LPL la suprafaţa endoteliului care facilitează penetraţia IDL, LDL, AG în perete.

c) Legarea sau complexarea exagerată a lipidelor — lipoproteinelor de către matrice.

d) Perturbarea metabolismului LP în: c.m.n., macrofage, celule endoteliale.

e) Reducerea efluxului colesterolului.

3. *Consecinţele acumulărilor lipidice-lipoproteinice*

a) Stimularea proliferării c.m.n.

b) Efecte citotoxice asupra c.m.n şi endoteliului.

Scanned with OKEN Scanner

c) Perturbarea funcţiilor celulare datorită modificării fazei fluide a membranelor (creşterea esterilor de colesterol şi a maturării fosfolipidelor)

d) Perturbarea structurii c.m.n şi macrofagelor care prin încărcare lipidică devin celule „spumoase".

În intimitate aceasta se realizează prin acumularea esterilor de colesterol în lizozomi, în urma perturbării activităţii lizozomale sub acţiunea FRA.

e) Stimularea sintezei elementelor matriciale de către c.m.n, moment decisiv în sclerogeneză.

f) Interferenţe cu sistemul CFTP.

4) *Rolul aterogen al LDL*

a) Citotoxicitate: celule endoteliale şi c.m.n.
- accentuată de peroxidarea LDL.
- redusă de către HDL.

b) Creşterea complexării cu matricea

c) Inducerea sintezei crescute a colagenului

d) Stimularea proliferării c.m.n.

e) Principalul donator de EC pentru peretele arterial (ipoteza *bathtub*); acumularea se produce în c.m.n. şi macrofage (95)

f) Acumularea EC în c.m.n. se explică prin:
perturbarea funcţiei receptorilor LDL.
creşterii captării LDL prin pinocitoză
creşterea numărului c.m.n. (proliferate tot sub influenţa LDL) care vor metaboliza global o cantitate mai mare de LDL.

g) acumularea EC în macrofage:
- captează prin receptori specifici (deosebiţi de cei din c.m.n.) LDL modificate de către endoteliu sau malondialdehidă (ce apare în cursul agregării trombocitare). Captarea se face în funcţie de concentraţia extracelulară a LDL fără a fi inhibată prin *feedback*-uri.

5. *Rolul aterogen al lipoproteinelor bogate în trigliceride*

a) Aterogenitatea VLDL este explicată prin:
- apoproteina B
- transformarea lor în IDL şi LDL.
- captarea şi metabolizarea lor de către macrofage.

b) Aterogenitatea IDL.
- captate de macrofage prin receptori specifici
- donează EC (oleat).

6. *Rolul antiaterogen al HDL (mecanism):*

a) HDL (conţin apo E) reduc fixarea LDL pe c.m.n. (competiţie la nivelul receptorilor)

b) HDL_2 şi HDL_3 participă la efluxul colesterolului din celule.

c) Rol antitrombogen prin stimularea sintezei prostaciclazei de către celulele endoteliale.

7. *Apoproteinele şi aterogeneza:*

- Deficitul apo A_I: reduce LPL şi HDL.
- Deficitul apo C_{II}: reduce LPL şi HDL.
- Creşterea apo B: facilitează penetrarea colesterolului în celule.
- Anumite izoapoproteine E perturbă funcţia de recunoaştere a receptorilor specifici, facilitînd penetraţia colesterolului în ţesuturi chiar dacă concentraţia lui extracelulară este normală.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1.IV. (Continuare)

D. Principalele mecanisme aterogene ale sistemului CFTP (cit. 1, 2, 4, 7, 10, 16)

I. Generalităţi

Sistemul CFTP intervine în ATG pe multiple căi, atît în leziunile iniţiale (timpurii) dar mai ales în cele avansate şi în producerea complicaţiilor care au corespondenţă clinică.
Mecanismele ATG ale sistemului CFTP sînt corelate cu sectoarele endotelial, lipidic-lipoproteinic şi conjunctival, fiind parţial sub influenţa FRA.

II. Rolul fibrinogenului, fibrinei şi fibrinolizei

Fibrinogenul şi derivaţii săi sînt o componentă importantă a leziunilor ATS, avînd rol în special în progresia lor.
FRG pătrunde în leziuni prin filtrare. La acest nivel, se complexează cu LDL, f XIII, fibronectina, devenind insensibil la acţiunea enzimelor proteolitice.
Acţiunea ATG este exercitată prin: a) stimularea sintezei GAG (FRG), b) stimularea proliferării c.m.n. (fibrina), c) creşte factorul XIII şi fibronectina în leziunile ATS sau la rîndul lor proliferează c.m.n.
În DZ, fibrinogenul şi fibrina se glicozilează şi sub această formă nu pot fi degradate proteolitic.
Activitatea fibrinolitică diminuează prin scăderea activatorilor şi creşterea inhibitorilor.

III. Rolul trombocitelor şi factorilor de coagulare

T au rol esenţial în ATG deşi nu au fost evidenţiate la nivelul plăcilor.
T a d e r ă de endoteliul lezat moment care corespunde cu stimularea lor. Aderenţa maximă este faţă de colagen şi microfibrilele laminei elastice interne (mediată de factorul von Willebrand: fvW),
T stimulat secretă factori trombocitari, adenozină şi TEX care favorizează *a g r e g a r e a T*, formarea trombinei care la rîndul său accentuează agregarea, prin activarea coagulării (factorii V şi VIII) şi conversia FRG în fibrină. Treptat trombusul creşte în volum, se organizează, apoi obliterează lumenul, produce embolii sau se resoarbe.
T stimulat participă la ATG prin secreţia factorilor mitogeni şi nonmitogeni.

a) Factorii mitogeni
   — PDGF: stimulează migrarea şi proliferarea c.m.n., stimulează captarea LDL de către c.m.n. şi sinteza colesterolului la acest nivel independent de LDL extracelulare. În mod paradoxal, stimulează sinteza de PTC.
   — PBP *(platelet basic protein)*: creşte sinteza ADN
   — CTAP-III — *(conective tissue activating peptide* III) sau LA—PF4 *(low-affinty platelet factor 4)*: factor de creştere pentru fibroblaşti, colagen, GAG.
   — 12 HETE (hidroxi-eicosatetraenoic acid), produs de metabolizare a acidului arahidonic pe calea lipoxigenazei, care stimulează c.m.n.

b) *F a c t o r i i n o n m i t o g e n i*
   — Factorul plachetar 4: neutralizează heparina care are acţiuni antitrombogene.
   — tromboglobulina: facilitează penetraţia L şi a altor proteine plasmatice în leziunile ATS.
   — Heparinuitaza: degradează heparina şi heparansulfatul care la nivelul endoteliului au acţiune anti ATG
   — Alţi factori secretaţi de T: factorul V, fibrinogenul, fvW, trombina. Ulterior aceştia se leagă de receptorii specifici de pe T potenţînd trombogeneza

IV. Rolul prostaglandinelor

În III.2 este redat metabolismul PG în T şi în endoteliu
TEX din T are acţiune pro ATG datorită hiperagregării T; totodată prin vasoconstricţie facilitează ischemia şi apariţia manifestărilor clinice (fig. 1.3).
PGI_2 endotelială are acţiune anti ATG prin efectul antiagregant şi vasodilatator.
În cursul agregării T se formează malonil-dialdehida care cu LDL formează mLDL; acestea pătrund în macrofag unde prin complexare cu „FBG — fibrina" au acţiune pro ATG.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1.IV. (Continuare)

V. Interacțiunea CFTP cu celelalte sectoare

a) Sectorul endotelial

Endoteliul normal are funcție antitrombotică prin:

- Prostaciclină: antiagregantă
- Trombomodulină: ce activează proteina C, aceasta avînd efecte anticoagulante și fibrinolitice
- Cofactor antitrombinic III: inactivează trombina
- Heparina care este prezentă la suprafața endoteliului, avînd următoarele funcții, antiaterogene: anticoagulantă, protectoare a endoteliului față de agenți nocivi scade adezivitatea T, inhibă PDGF, scade insudația LP.
- Creșterea activatorilor plasminogenului și scăderea inhibitorilor fibrinolizei

Endoteliul lezat are acțiune trombogenă, antifibrinolitică și procoagulantă prin:

- scade producția de PGI2 la care contribuie și peroxizii lipidici crescuți din leziunile ATS.
- stimularea producerii HTA datorită scăderii PGI2 este principalul vasodilatator
- Scade producția de trombomodulină și cofactor antitrombinic III
- Crește EDGF care stimulează proliferarea c.m.n.
- Crește producția: fvW, fibronectină, trombospondină
- Activează coagularea: sistemul intrinsec prin activarea factorului Hageman cu colagenul și sistemul extrinsec prin activarea f VII cu ajutorul lipoproteinelor

b) Sectorul conjunctival (SC)

În condiții normale SC are acțiuni anti ATG prin: heparină, heparan — S, condroitin —4S și 6 S.

În leziunile ATG, activitatea pro ATG corelată cu sistemul CFTP se realizează prin: colagen, GAG, c.m.n., macrofage

c) Sectorul lipidic — lipoproteinic (SLL)

Interacțiunea SLL—CFTP operează în sens ATG prin modificarea proprietăților trombogenice ale T și factorilor de coagulare, modulează proprietățile antitrombotice ale endoteliului și potențează acțiunea pro ATG a sectorului conjunctival

LDL au cea mai puternică influență asupra T deoarece printr-un receptor specific se leagă de acestea, după care transferă colesterol pe membrana lor. În continuare T devine foarte sensibil la acțiunea agregantă a epinefrinei, colagenului și ADP. Pe de altă parte transferul de colesterol activează fosfolipaza membranară și se crește producția TEX. Așa se explică hiperagregarea T la bolnavii cu HLP tip II. LDL scad producția de PGI2, indirect, prin faptul că sînt transportorii peroxizilor lipidici, aceștia fiind adevărații inhibitori ai PGI2. În sens invers acționează HDL care cresc sinteza PGI2.

Lipide alimentare bogate în acid arahidonic (dieta aterogenă saturată) acționează pro ATG prin:

- creșterea producției de TEX
- conversia în lipoperoxizi care scad sinteza PGI2

Lipidele alimentare bogate în acid eicosapentaenoic (uleiul de pește) sînt anti ATG prin:

- competiție cu TEX la nivelul receptivilor T
- transformarea într-un analog prostaciclinic numit PGI3

Acidul linoleic acționează tot în sens antiagregant.

VI. Sistemul CFTP și leziunile ATS

a) Leziunile ATS inițiale apar în jurul orificiilor și a bifurcațiilor, datorită perturbări fluxului sanguin care în felul acesta facilitează adezivitatea T de endoteliul lezat.

b) Leziunile ATS avansate sînt puternic influențate de sistemul CFTP care contribuie la creștere plăcilor.

c) Leziunile ATS complicate sînt cel mai puternic determinate de CFTP. Trombusul parieto-luminal provoacă ischemia, care la rîndul ei induce manifestările clinice.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1.IV. (Continuare)

VII. Sistemul CFTP şi FRA

FRA sînt corelaţi cu unele manifestări clinice ale ATS care, se crede că sînt produse prin perturbarea CFTP. Se cunosc următoarele date:
HL—HLP: secţiunea Vc.
Toţi FRA care cresc concentraţia epinefrinei favorizează hiperagregarea trombocitară (fumatul, stresul, HTA, alcoolul)
DZ produce manifestări ATG prin:

— Creşterea: fvW, TEX, tromboglobulinei, adezivităţii şi agresivităţii T, fv, VII, fibrinogenului, *turnover*-ului FBGm FBG, glicolizat, viscozităţii sanguine.
— Scăderea: PGI_2, antitrombinei, activatorilor plasminogenului şi deci a fibrinolizei.

Se precizează că în DZ, creşterea producţiei de TEX este corelată direct cu hiperglicemia şi HL—HLP iar scăderea sintezei de PGI2 este secundară lezării endoteliale.
Estrogenii exogeni (anticoncepţionale)

— scad PGI2

E. Alte ipoteze referitoare la mecanismele ATG (cit. 1)

1. *Ipoteza virotică*

Rolul probabil al virusurilor herpetic şi citomegalic care ar putea stimula acumularea lipidică în leziuni sau pot leza endoteliu.

2. *Ipoteza homocisteinică*

Creşterea homocisteinei în cazurile rare de homocisteinemie (deficit de cistationin-sintetază) produce ATS, precoce cu cardiopatie prematură.
Mecanismul ATG este în principal prin leziunile endoteliale cauzate de homocisteină.

3. *Ipoteza senescenţei celulare*

Aduce în discuţie rolul senescenţei celulelor endoteliale ca factor primordial în ATG.
Acest mecanism ar fi prezent în special în DZ.

4. *Ipoteza hipoxică*

Toţi factorii care produc hipoxie parietală sau accentuează hipoxia relativă, preexistentă acţionează în sens ATG.
În special, în acest mod operează fumatul.

5. *Ipoteza imunologică; următorii factori au rol ATG*

— Complexele imune circulante
— Autoantigeni tisulari, antigeni virali, bacterieni etc.
— Lipoproteine modificate antigenic
— Secreţia de antigene structurale din peretele arterial sub influenţa: enzimelor lizozomale, distrucţiei celulelor spumoase, fragmentelor de fibre elastice.

I.2.3. ISTORIA NATURALĂ A ATEROGENEZEI-ATEROSCLEROZEI

Deşi există încă multe incertitudini referitoare la debutul real, corelaţia între FRA-leziuni şi organopatiile aterosclerotice, ritmul progresiei şi al regresiei lezionale, pe baza unor largi studii epidemiologice prospective corelate cu datele clinice şi morfopatologice, se poate contura cronologia generală a aterogenezei-aterosclerozei (fig. 1.4). Etapele importante ar fi următoarele (1, 2, 7, 17, 25, 32):

Scanned with OKEN Scanner

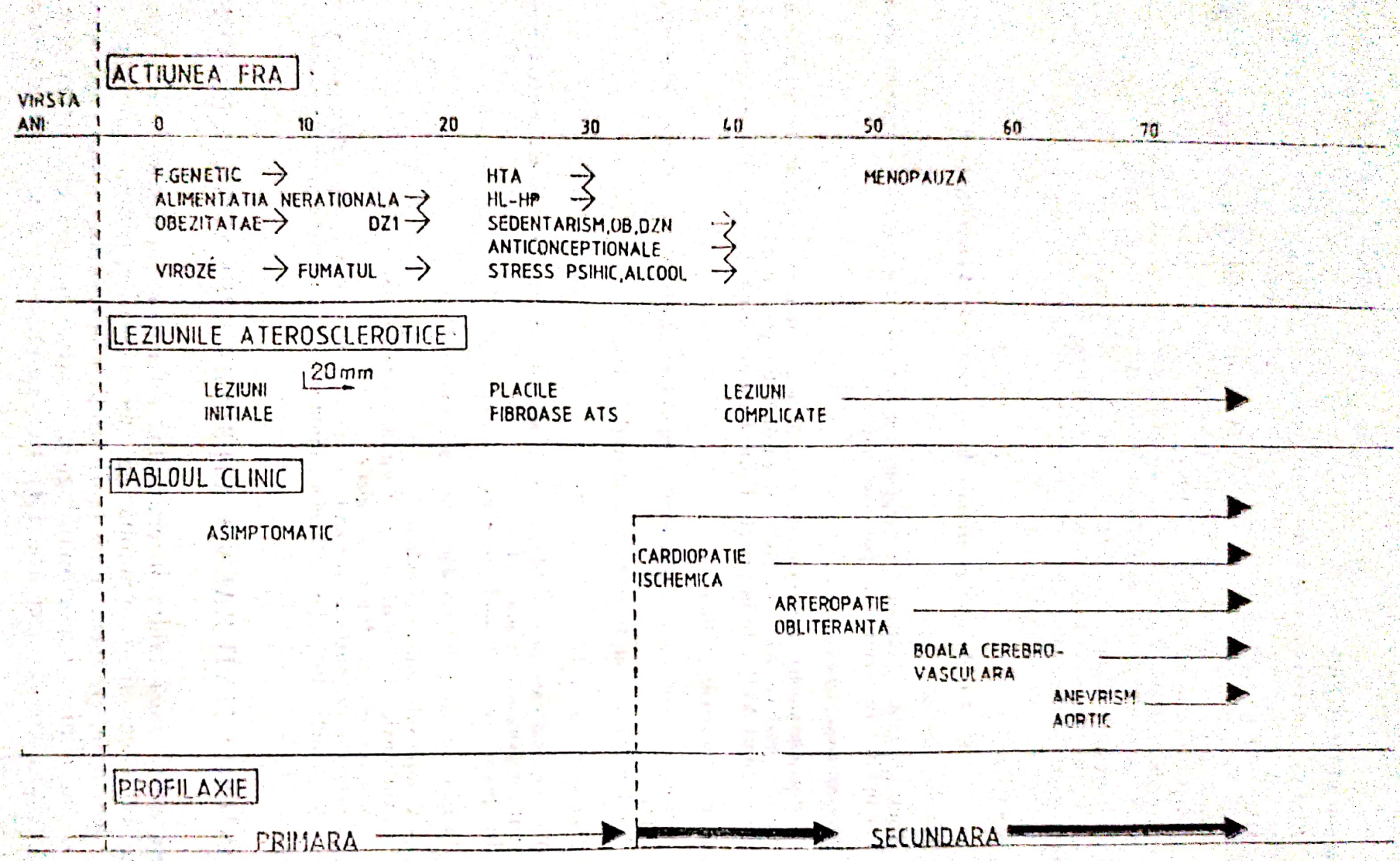


Fig. 1—4 Istoria naturală a aterogenezei-aterosclerozei (1).

Scanned with OKEN Scanner

— În perioada prenatală este posibilă acțiunea unor FRA (hiperinsulinismul, carența în vitamina B_6, genele mutante, hiperlipoproteinemiante sau cu un alt efect).

— Postnatal și în primii ani de viață se manifestă hipercolesterolemia familială (în special fenotipii homozigoți) și se stabilește un *set-point* înalt al echilibrului energetic. Acesta perturbă ulterior comportamentul alimentar care devine abuziv, generînd treptat HLP alimentară și obezitatea.

— În decada a doua de viață debutează doi FRA foarte nocivi: fumatul și mai rar HTA. Se adaugă și DZ tipul 1. Semnificativă este instalarea treptată a sedentarismului. Din punct de vedere lezional, se remarcă spre sfîrșitul decadei, creșterea bruscă a frecvenței plăcilor fibroase a căror corelație cu striurile lipidice este contraversată. Se pare totuși că unele striuri, prin acumulări lipidice, devin plăci. Tot acum la fenotipii homozigoți din hipercolesterolemia familială (prevalență 1/1 milion) apar fenomenele cardiopatiei ischemice și chiar decesul, ca urmare a leziunilor aterosclerotice avansate complicate.

— În decada a treia de viață „se prelungesc" majoritatea FRA prezenți în decada a 2-a *(tracking factorial)* la care se adaugă și alții, așa încît în jurul vîrstei de 40 de ani organismul este supus unui complex factorial deosebit de aterogen care se accentuează în decadele 4 și 5. Acum pot fi prezente tipurile de leziuni avansate și complicate. De regulă, dintre organopatiile aterosclerotice, prima care se manifestă este cardiopatia, urmată de arteriopatia obliterantă a membrelor, boala cerebrovasculară și mai tîrziu anevrismul aortic. Ultimele două apar mai frecvent în decada 6.

— Pentru cardiopatia ischemică: HLP, fumatul, HTA, DZ, hiperuricemia, obezitatea, stresul psihic.

— Pentru boala cerebrovasculară (în special hemoragia cerebrală): HTA, DZ, obezitatea.

— Pentru arteriopatia obliterantă periferică: fumatul, HLP, DZ.

Relația factorilor de risc cu „aterogeneza- ateroscleroza- organopatii aterosclerotice" este însă mult mai complexă. Studiile prospective de la Framingham (*9*) evidențiază că FRA sînt prezenți doar la 50% din bolnavii la care a apărut cardiopatia ischemică, iar în alte studii cifra este chiar mai mică. Pe de altă parte moartea subită este greu corelată cu FRA, în majoritatea studiilor epidemiologice comunicate (25). În sfîrșit, investigîndu-se corelația clinico-morfopatologică, rezultă că factorii de risc ai aterosclerozei *per se* nu sînt întotdeauna identici cu cei ai cardiopatiei ischemice clinic manifestă (33). Aceste neconcordanțe pot fi explicate astfel:

— Există FRA necunoscuți care eventual ar avea rol mai important decît al celor cunoscuți.

— Există variante subclinice sau nedetectabile în mod curent ale FRA cunoscuți. Aici sînt cuprinse: hiperlipidemiile latente, anomaliile apoproteinelor, lipoperoxizii, produșii de autooxidare ai colesterolului, scăderea concentrației acidului linoleic în sînge, modificări geofizice și ale apei potabile, anumite forme de stres psihic care încă nu sînt cuantificate corect, tulburări subclinice ale comportamentului alimentar. Avem convingerea că acestea sînt doar exemple limitate numeric, dintr-o listă care în curînd se va îmbogăți.

Scanned with OKEN Scanner

— Existența ischemiilor silențioase, asimptomatice, care se evidențiază doar prin metode speciale, inaccesibile studiilor epidemiologice sau practicii medicale curente, constituie factori de eroare prezenți în majoritatea cercetărilor epidemiologice efectuate pînă în prezent. Se estimează că de la cel puțin 2,5% din populația americană de vîrstă medie se evidențiază ischemie miocardică silențioase (tipul I). Din acest grup 33% vor manifesta accidente coronariene majore în următorii 8 ani, jumătate cumulînd 4 FRA: fumatul HLP, DZ, HTA (34). Se consideră că ischemia miocardică silențioasă este de 3 ori mai frecventă ca angina pectorală, apare episodic de mai multe ori în cursul unei zile, în special între orele 6—9, fiind declanșată de stresul mental, fumat (doar o singură țigară) și frig (36).

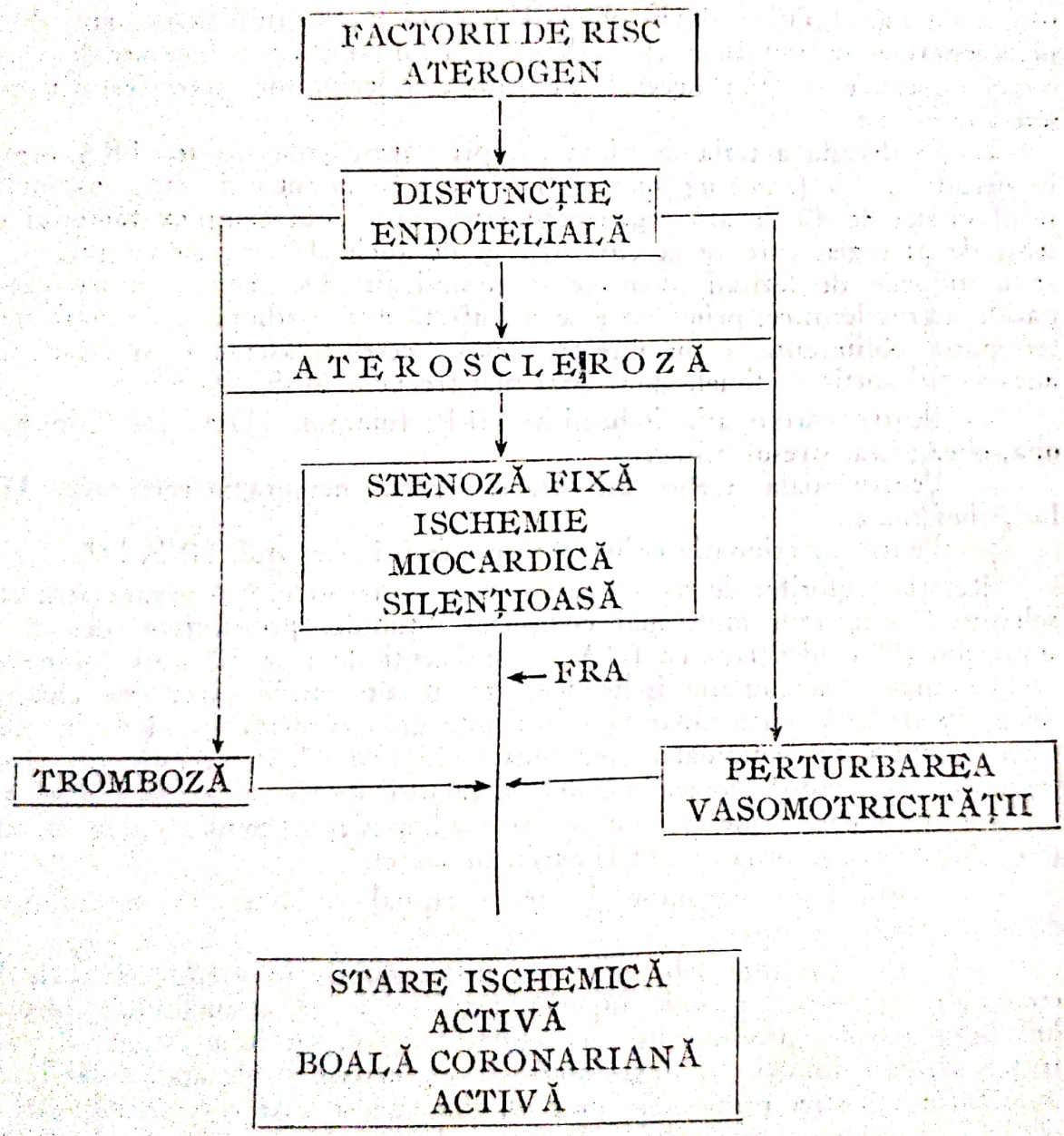


Fig. 1—5 Postularea relației „FRA: — leziuni aterosclerotice, cardiopatie ischemică silențioasă și activă" (34—36).

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1.V

Evaluarea aterogenezei, aterosclerozei şi a organopatiilor aterosclerotice.

I. Evaluarea aterogenezei

1. Cuantificarea FRA unici sau combinaţi
   — încadrarea lor în tabelele prospective (1)
2. Monitorizarea evoluţiei plăcilor aterosclerotice evidenţiate prin ultrasonografia în mod B cu înaltă rezoluţie (39—41)
3. Coronarografii seriate în timp

II. Evaluarea leziunilor aterosclerotice (metode directe sau indirecte, invazive sau noninvazive) (39—41)

1. Angiografiile selective
2. Angiografia intravenoasă digitală
3. Ultrasonografia în mod B cu înaltă rezoluţie
4. Explorarea Doppler
5. *Scanning duplex* (ultrasonografie + Doppler)
6. Pletismografia (oculară, digitală)
7. Fonoangiografia
8. Radiografii simple (calcificări)
9. Tomografia axială computerizată de contrast
10. Rezonanţa magnetică nucleară

III. Diagnosticul organopatiilor aterosclerotice

1. Manifeste clinic (47, 48, 49)
2. Latente (prototip: cardiopatie ischemică silenţioasă) (34—36)
   A. ECG de efort
   B. Modificarea episodică a segmentului ST în timpul monitorizării Holter, telemetriei sau întîmplător
   C. Tulburări tranzitorii de motilitate a ventriculului stîng în repaus sau în exerciţiu
   D. Tulburări tranzitorii de perfuzie (Thalium—201, tomografie cu emisie de pozitroni, rubidium—82)

Pe baza acestor date se încearcă o *interpretare patogenetică a relaţiei: FRA-leziuni aterosclerotice — cardiopatie ischemică silenţioasă sau activă* (Fig. 1.5). Factorii de risc aterogen cunoscuţi şi/sau necunoscuţi, produc leziunile aterosclerotice avansate cu diferite grade de stenoză lumenală fixă, pe diferite ramuri ale arterelor coronare epicardice. Bolnavul este asimptomatic dar prin teste speciale (tabel 1.V) se evidenţiază şi se localizează ischemia miocardică silenţioasă (34—36) (cardiopatia ischemică asimptomatică) (37). Aceasta se transformă în „stare ischemică activă" (cardiopatie ischemică activă) (35). În acest moment apar mari semne de întrebare: care factori decid „activizarea ischemiei"? Aceiaşi factori care au produs aterogeneza sau alţii, cunoscuţi doar parţial? Şi care este substratul morfo-funcţional?

Conform ipotezei răspunsului la injurii (16) apare conceptul disfuncţiei endoteliale (35). Aceasta presupune că iniţial, endoteliul este lezat fie funcţional fie morfologic, constituind prima etapă a aterogenezei (fig. 1.1.), dar contribuind ulterior şi la progresia leziunilor. În intimitate, fenomenele se explică prin faptul că endoteliul lezat facilitează atît tromboza cît şi perturbarea vasomotricităţii. Ultima apare ca o consecinţă a suprimării „factorului de relaxare endoteliodependent", care înlocuieşte vasodilataţia cu vasoconstricţia paradoxală (35). La aceasta mai contribuie activitatea simpatică, pertur-

Scanned with OKEN Scanner

barea reactivității vasculare datorită încorporării colesterolului în celulele musculare netede, scăderea numărului sau afinității receptorilor alfa$_2$, substanțele vasoactive eliberate ca rezultat al interacțiunii dintre trombocite și endoteliu (35). Un stimul fiziologic (ex. efortul fizic sau frigul) nu produce ischemie decît în prezența unor leziuni aterosclerotice avansate cu îngustare critică a lumenului coronarian. Cert este că ischemia miocardică silențioasă devine activă prin apariția trombozei și a perturbării vasomotricității (35). O parte din FRA pot induce atît aterogeneza, cît și „activarea" leziunilor coronariene. Rămîne însă un număr considerabil de cazuri în care acțiunea FRA nu poate da o altă explicație bazată pe fapte certe, ci doar pe ipoteze. Dar acestea nu pot justifica deocamdată aplicarea lor în practica profilactică sau curativă.

În cadrul istoriei naturale a aterosclerozei, regresiunea sa spontană este excepțională. Ea a fost remarcată după cele două războaie mondiale și la neoplazici. Existența fenomenului la om, ca o consecință a ameliorării FRA, deci a aterogenezei este o realitate (38), dar metodele prin care se demonstrează aceasta *in vivo* sînt încă perfectibile. Mecanismele regresiei lezionale sînt doar ipotetice.

I.2.4. EVALUAREA ATEROSCLEROZEI

Evaluarea aterosclerozei are trei obiective:

— Estimarea aterogenezei prin cuantificarea FRA și stabilirea riscului multivariat, care permit determinarea probabilității apariției cardiopatiei ischemice (1).

— Evidențierea *in vivo* a leziunilor aterosclerotice la nivelul arterelor coronare, cerebrale și membrelor inferioare, prin metode care să permită creșterea sau scăderea lezională cu 1,5—3% anual.

— Diagnosticul cît mai precoce al organopatiilor aterosclerotice; în acest context apare ca imperativă evidențierea ischemiei silențioase, așa cum s-a reușit pînă în prezent în cazul cardiopatiei (34—37) și parțial pentru arteriopatia obliterantă periferică. Diagnosticul organopatiilor aterosclerotice trebuie să se bazeze pe criteriile standardizate pe plan internațional (47).

În tabelul 1.V prezentăm principalele metode folosite în evaluarea aterosclerozei. Subliniem necesitatea ca ele să fie aplicate cît mai intensiv posibil la subiecții cu risc aterogen crescut, ceea ce va permite diferențierea adecvată a măsurilor profilactice individuale sau a terapiei.

I.3. PRINCIPIILE PROFILAXIEI ȘI TERAPIEI ATEROSCLEROZEI

Remediul aterosclerozei se discută în termeni profilactici și/sau curativi. În acest sens precizăm de la început că subscriem total la afirmația lui E. L. Bierman (50): „De fapt nu există nici un tratament al aterosclerozei, ci numai al complicațiilor ei". Profilaxia rămîne deci unica speranță a remediului.

Scanned with OKEN Scanner

Această atitudine apare foarte firească din moment ce ateroscleroza are un determinism multifactorial atît de complex. Pînă în prezent nu s-a descoperit nici un medicament, substanţă sau metodă care să inducă regresia sau distrugerea leziunilor ATS, prin acţiune directă, specifică asupra lor şi credem că acest lucru nici nu va fi realizabil în curînd. Este adevărat că experimental *in vivo* şi *in vitro* s-a reuşit dezobstrucţia arterelor aterosclerotice stenozate cu ajutorul laserului, dar aplicarea ei în practica curentă şi în special în eradicarea sau liza plăcilor nu va fi prea facilă (82). Realismul ne obligă deci „să rămînem cu picioarele pe pămînt" şi să considerăm profilaxia ca unicul remediu pragmatic al aterosclerozei. De fapt posibilitatea prevenirii ei a fost întrevăzută încă din 1958, adică într-o perioadă în care explozia endemică a cardiopatiei ischemice era paralizantă (cit. 61). De atunci şi pînă acum pe această temă s-a scris enorm şi s-au propus numeroase programe dintre care unele au fost deja realizate. Rezultatele? Nu tocmai satisfăcătoare. Totuşi pe baza lor dar mai ales pe baza concluziilor cercetării fundamentale, comitetul de experţi OMS propune în 1982 schema — cadru de profilaxie a cardiopatiei ischemice, principala organopatie aterosclerotică (12). Pe fundalul ei se poate elabora *strategia generală în profilaxia aterosclerozei.* Aceasta cuprinde (fig. 1.6):

a) Profilaxia primară adresată teoretic subiecţilor fără leziuni aterosclerotice.

a) Profilaxia secundară ce se aplică celor cu leziuni aterosclerotice, cu sau fără simptomatologie de organopatii.

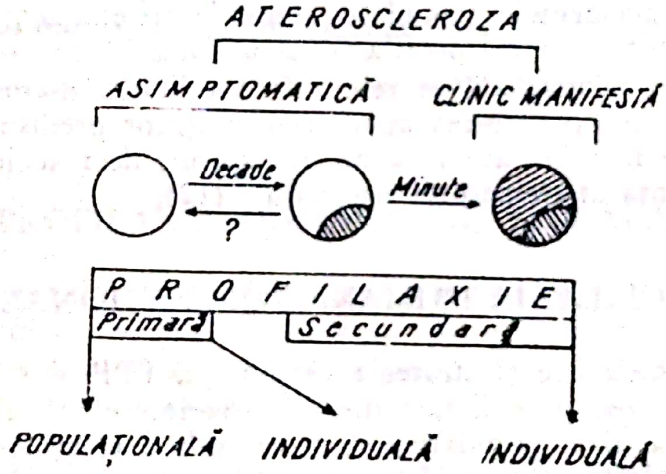


Fig. 1—6 Profilaxia aterosclerozei.

Această segregare comportă multe discuţii. În primul rînd este foarte dificil a eticheta un subiect ca indemn de leziuni aterosclerotice. În al doilea rînd, ca o consecinţă directă a primei remarci, înseamnă că un subiect asimptomatic poate fi supus acţiunilor profilactice fie primare, fie secundare. În al treilea rînd, la un subiect asimptomatic şi teoretic fără leziuni aterosclerotice factorii de risc pot fi prezenţi sau eventual pot lipsi. Fenomenul acesta este semnalat şi la bolnavii cu organopatii aterosclerotice. În al patrulea rînd bolnavii fără leziuni aterosclerotice sau cu leziuni incipiente pot avea simp-

Scanned with OKEN Scanner

tomatologia proprie factorilor de risc aterogen care nu trebuie confundată cu tabloul clinic al organopatiilor aterosclerotice.

Acestea sînt doar cîteva din comentariile referitoare la delimitarea conceptului profilactic în ateroscleroză. Trebuie apoi să adăugăm că factorii de risc aterogen major au propriul lor program profilactic. Aşa este cazul hipertensiunii arteriale (91) sau al hiperlipoproteinemiilor (92). Iată de ce se consideră că este mai puţin important dacă subiecţii asimptomatici dar cu FRA sînt încadraţi în profilaxia primară sau secundară. Mai utilă este declanşarea acţiunilor profilactice cît mai timpurie, în copilărie (7).

Pe baza acestor considerente, în funcţie de momentul cronologic al istoriei naturale a aterosclerozei şi de adresabilitate, profilaxia acesteia se concepe conform figurii 1.6.:

— *Profilaxia primară populaţională* (PPP) se referă la măsurile profilactice aplicate neselectiv întregii populaţii sau unui grup populaţional arondat, începînd cu vîrsta de 2 ani.

— *Profilaxia primară individuală* (PPI) se adresează subiecţilor cu risc aterogen crescut. Aceasta presupune depistarea activă şi precoce a subiecţilor cu FRA, urmată de ameliorarea sau eradicarea lor.

— *Profilaxia secundară* îmbină depistarea precoce şi activă a ischemiilor latente, a organopatiilor aterosclerotice manifeste clinic, factorilor de precipitare a accidentelor vasculare (infarct miocardic, moartea subită, hemoragia sau tromboza cerebrală, ocluzia arterială acută periferică sau emboliile aterosclerotice).

Dacă totuşi accidentele vasculare aterosclerotice apar, prevenirea recurenţei lor se face tot în cadrul profilaxiei secundare.

— *Profilaxia primordială* se referă la totalitatea măsurilor efectuate la nivel naţional, pentru prevenirea apariţiei condiţiilor predispozante ale aterosclerozei, în acele ţări în care încă nu au apărut, deci acolo unde acum incidenţa şi prevalenţa aterosclerozei este redusă (12).

I.3.1. PROFILAXIA PRIMARĂ POPULAŢIONALĂ (PPP)

Obiectivele, metodele şi strategia generală a PPP sînt redate în tabelul 1.VI. Evident au fost şi încă sînt discuţii referitoare la utilizarea unor măsuri profilactice la nivel populaţional. Se consideră totuşi că eficienţa strategiei profilactice primare este reală numai prin combinarea acţiunilor populaţionale cu cele individuale (55). Argumentul major în favoarea PPP este adus de Blackburn (54, 55) care evidenţiază existenţa FRA major la nivel populaţional. În cazul hiperlipidemiilor, pentru a oferi numai un exemplu, se ştie că 50% din populaţia neselecţionată nord americană are colesterolemia situată în cadrul riscului aterogen crescut (220—310 mg/dl) ceea ce corespunde unei mortalităţi atribuite prin cardiopatie ischemică de 75%. În acest sens se consideră că strategia populaţională deşi produce modificări mici ale FRA la nivelul individului, ele vor avea prin sumaţie un efect profund benefic la nivel populaţional. Acest punct de vedere este recomandat şi de către OMS prin ultimul raport redactat în anul 1985 (90).

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1.VI

Profilaxia primară populațională (PPP) (cit. 1)

Obiective

PP ameliorează FRA populaționali
Patoalimentația abuzivă
Sedentarismul
Obezitatea
HL—HLP
HTA
Fumatul

Metode

1. Raționalizarea stilului de viață la nivel populațional
   Adaptarea pe plan național a normelor alimentației raționale
   Acestea vor ameliora obezitatea și HL—HLP
   Eradicarea fumatului
   Creșterea regimului de activitate fizică ceea ce va ameliora obezitatea, HL—HLP și HTA
   Pentru realizarea acestor obiective va trebui, ca la nivel populațional, să se modifice comportamentul. Medicul are un rol deosebit, prin dirijarea acțiunilor de educație populațională
2. Dispensarizarea și tratamentul HTA.

Strategia generală

PPP trebuie să înceapă în primii ani de viață, în țările unde frecvența aterosclerozei este crescută, deci și la noi în țară.
Strategia națională a PPP la adult ete prelungirea celei aplicată la copii.

I.3.2. PROFILAXIA PRIMARĂ INDIVIDUALĂ (PPI)

Conform raportului OMS (12), toți membrii corpului medical din țările unde frecvența aterosclerozei este crescută — deci și în țara noastră — trebuie să participe la *identificarea* persoanelor supuse riscului aterogen crescut, urmată de măsuri corespunzătoare pentru *ameliorarea sau eradicarea lor* (tabel 1.VII).

— *Identificarea FRA* se face activ prin acțiuni epidemiologice programate sau cu ocazia examinărilor medicale curente de la nivelul circumscripțiilor pînă la clinicile universitare. Metodologia evaluării principalilor FRA este standardizată. Precizăm că este necesară investigarea intensivă atît a FRA cît și a propriilor lor factori de risc (factori de risc ai factorilor de risc). Se realizează astfel ceea ce noi am propus în 1976 (8, 92) sub termenul de „profilaxie primară precoce".

— *Eradicarea sau ameliorarea FRA* este o acțiune complexă a cărei eficiență este condiționată de medic, cadrul organizatoric care asigură dispensarizarea bolnavilor și de colaborarea bolnavilor la programul terapeutic. În eventualitatea cumulării mai multor FRA (factorii de risc combinați) (55)

Scanned with OKEN Scanner

Tabel I.VII

Profilaxia primară individuală (PPI) (cit. 1)

Obiective

Depistarea activă și ameliorarea FRA

METODE

Depistarea FRA se va face prin metodele cunoscute (1); insistăm asupra acțiunilor de depistare activă. În acest sens precizăm că fiecare medic din țara noastră indiferent de specialitate trebuie să contribuie la această acțiune (de exemplu și un stomatolog poate constata obezitatea; firește, nu o tratează dar îndrumă bolnavul spre medicul specialist).

Medicul practician de profil (medic de medicină generală, specialistul internist, cardiolog sau nutriționistul — diabetolog) va avea un plan de depistare și evaluare a FRA pe care îl va aplica la fiecare pacient cu care vine în contact.

Interpretarea individuală a FRA se face conform datelor prezentate (1). În cazul acumulării mai multor FRA, puterea lor predictivă se evaluează conform tabelelor calculate (1).

Ameliorarea și/sau eradicarea fiecărui FRA se face urmînd metodologia cunoscută. Insistăm asupra modificării comportamentului care va avea drept consecință modificarea stilului de viață cu efecte benefice asupra unor FRA majori, alimentație, HL—HLP, obezitatea, sedentarismul, HTA, fumatul (52).

se va avea în vedere potențarea lor reciprocă ceea ce impune ameliorarea sau eredicarea lor globală.

Profilaxia primară individuală și cea populațională sînt părți componente și nu oponente ale unei acțiuni deosebit de complexe.

I.3.3. PROFILAXIA SECUNDARĂ

Profilaxia secundară a aterosclerozei aparține în cea mai mare parte cardiologiei și neurologiei. Obiectivele ei au fost deja enunțate. Este necesar să subliniem dificultatea evaluării factorilor de precipitare a accidentelor vasculare. În cazul cardiopatiei ei au fost discutați la I.2.3. dar pentru practica medicală profilactică, ceea ce se știe este mult prea puțin și chiar dacă recunoaștem că tromboza este unul din factorii precipitanți nu dispunem de mijloace adecvate de a o diagnostica precoce și curent *in vivo*. Exemplele pot continua. Dar mai important este însă să precizăm că *trebuie acționat și în această fază asupra FRA atunci cînd aceștia există*. Cu alte cuvinte, profilaxia secundară se adresează bolnavilor aflați deja în programul PPP/sau PPI la care se adaugă măsuri noi.

I.3.4. PROBLEMATICA REMEDIULUI ATEROSCLEROZEI ROLUL MEDICAȚIEI ÎN STRATEGIA PROFILACTICĂ

Metodologia remediului aterosclerozei este redată în figura 1.7. La modul general sistematizarea ei este următoarea:

— Corectarea FRA prin modificarea stilului de viață: dietă, cultură fizică, tip comportamental, controlul ponderal și raționalizarea consumului de alcool și cafea.

Scanned with OKEN Scanner

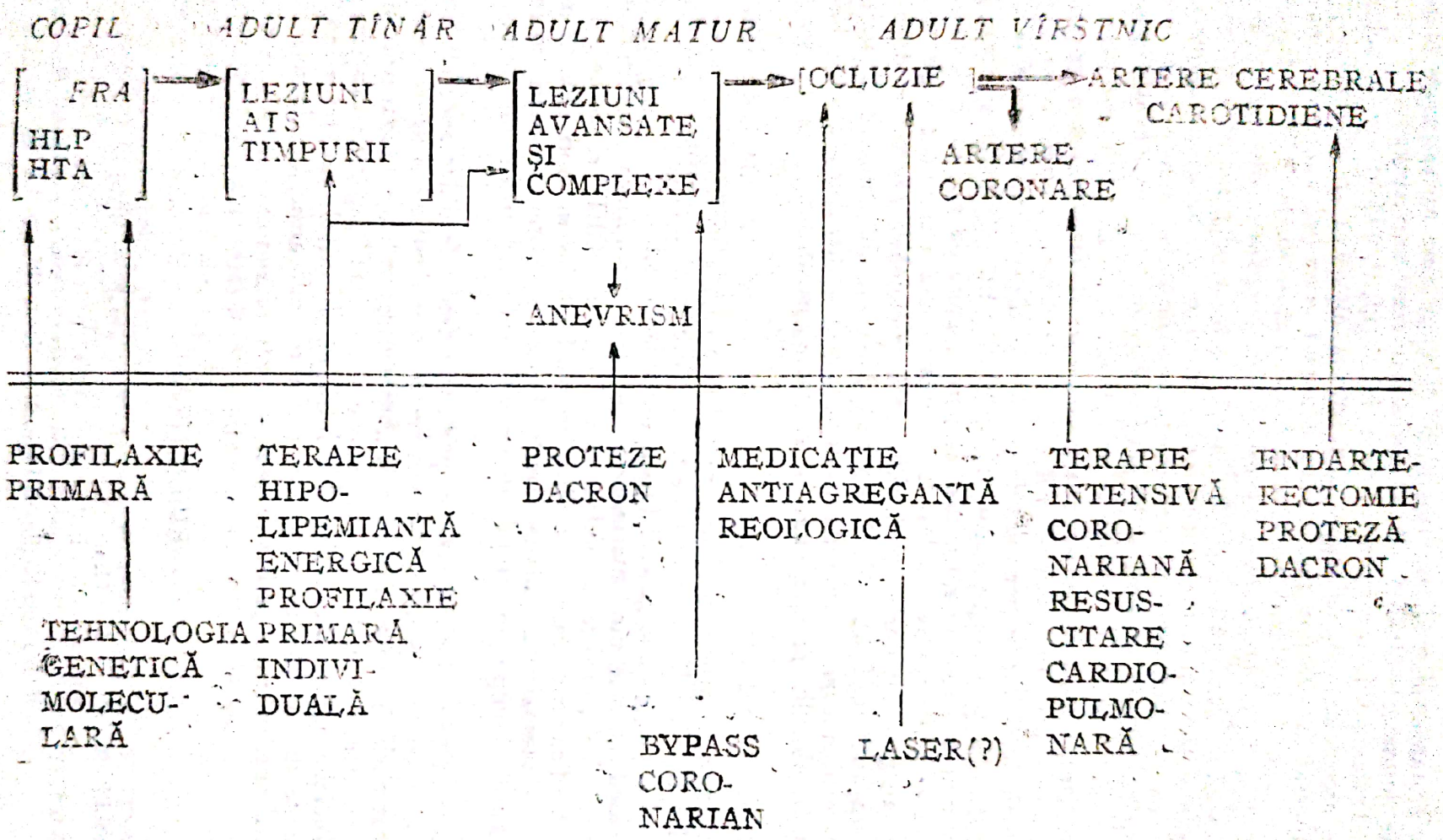


Fig. 1—7 Metodologia remediului aterosclerozei (2).

Scanned with OKEN Scanner

— Tratamentul medicamentos al FRA major care nu răspunde la prima categorie de măsuri: HLP, HTA, DZ și tratamentul antiagregant.

— Tratamentul chirurgical al unor FRA (HLP, HTA) sau al ocluziilor arteriale aterosclerotice. Adăugăm aici terapia intensivă coronariană.

Raportat la strategia profilactică enunțată anterior, *tratamentul medicamentos se aplică în cadrul profilaxiei primare individuale și în profilaxia secundară.* Este lesne de remarcat că *principalul remediu se bazează pe ameliorarea sau eradicarea FRA.* În cadrul acestei acțiuni *pe prim plan stă modificarea stilului de viață. Tratamentul medicamentos se va aplica numai dacă subiecții cu risc aterogen crescut nu răspund la prima categorie de măsuri.*

Deși ateroscleroza există și în afara FRA, deși factorii de precipitare ai organopatiilor ATS și în special al accidentelor vasculare nu sînt decît parțial cunoscuți, în etapa actuală există suficiente dovezi pentru a susține *utilitatea ameliorării sau eradicării FRA la orice subiect, bolnav asimptomatic, simptomatic sau aflat în perioada de recuperare după accident vascular.* Chiar dacă relația FRA — organopatii aterosclerotice nu este clară și chiar dacă mecanismului aterogen în intimitate al unor factori de risc nu este cunoscut, trebuie să se acționeze asupra lor. De fapt medicina a cunoscut și alte situații în care s-au prevenit unele boli înainte de a se cunoaște agentul etiologic (ex. vaccinarea antivariolică) (68). Așteptarea după agentul etiologic al aterosclerozei, ar echivala cu o veritabilă strategie a pasivității. Aceasta după 100 ani de cercetări pluridisciplinare, intensive și foarte costisitoare.

*

Este greu de propus o clasificare satisfăcătoare a *medicației antiaterosclerotice.* De fapt, credem că eforturile taxonomice în această direcție sînt inutile.

Pe plan patogenetic general facem următoarea defalcare:

— Medicamente care interferează *direct* cu aterogeneza (hipolipidemiantele, anticalcicele, medicația modelatoare a sistemului CFTP și reologiei);

— Medicamente care — modificînd un FRA — în mod *indirect* interferează cu aterogeneza (hipotensoarele, hipoglicemiantele, hipouricemiantele, modelatoarele comportamentului alimentar, medicația sistemului nervos vegetativ.

Lucrarea noastră abordează cu precădere aspectele pragmatice ale farmacoterapiei antiaterosclerotice. Din acest motiv sînt detaliate medicamentele din prima categorie. Se aduc în discuție și „hipotensoarele", dar numai prin prisma relației cu aterogeneza. Un capitol aparte îl formează aspectele experimentale ale medicației antiaterosclerotice. Nu intră în obiectivele noastre terapia fazelor acute din accidentele vasculare (infarctul miocardic, accidentele vasculare cerebrale, ischemia periferică acută).

BIBLIOGRAFIE

1. HÂNCU N. — Aterogeneza în practica medicală, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1985.
2. WISSLER R. W. — In „Heart Disease" (sub red. *Braunwald E.*) ed. a II-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1984, p. 1 183—1 204.
3. DEBACKEY M. E. — In „Atherosclerosis Reviews" (sub red. *Paoletti R., Gotto A. M. jr.*) vol. III Raven Press, New-York, 1978, p. 1—57.

Scanned with OKEN Scanner

4. * * * — Report of the Working group on arteriosclerosis of the NHLBI vol. I, U. S. Dept. of Health and Human Service NIH, Publ., Bethesda, 1981, p. 81—2 034.
5. * * * — Ibidem vol. II, 81—2 035, 1981.
6. ASSMANN G. — Lipid Metabolism and Atherosclerosis, F. K. Schatauer Verlag GmbH, Stuttgart, 1982.
7. LEVY R. I., FEINLEIB M. — In ibidem 2, p. 1 205—1 234.
8. MINCU I., HÂNCU N., — Acta Diabetologica Romana 1986, *2*, 5—6, 1—20.
9. KANNEL W. B. — In "Prevention of Coronary Disease" (sub red. *Kaplan N. M.* și *Stamler J.*), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1983, p. 1—20.
10. DAVIGNON J., DUFOCUR R., CANTIN N. — In „Hypertension" (sub red. *Genest J.*) Ed. a II-a, McGraw Hill Book Co, 1983, p. 810—852.
11. HAUST DARIA M., MORE P. H. — In "The Pathogenesis of Atherosclerosis" (sub red. *Wissler R., Geer J. C., Kaufman N.*), Williams Wilkins Co., Baltimore, 1972, p. 1—20.
12. WHO Expert Commitee on the Prevention of Coronary Heart Disease — Wld Hlth Org. Rep. Ser., 1982, 678.
13. KAPLAN N. M., STAMLER J. — Prevention of Coronary Heart Disease, W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1983.
14. * * * — „Măsuri eficiente pentru prevenirea și combaterea principalelor boli cardiovasculare", Muncitorul Sanitar, 1986, *32*, 28.
15. GOTTO A. M. Jr. — Circulation, 1985, *72*, 1, 8—17.
16. ROSS R. — New Engl.J.Med., 1986, *314*, 8, 488—500.
17. VELICAN C., VELICAN DOINA — Etiopatogenia aterosclerozei, Ed.Med. Buc., 1981.
18. SIMIONESCU N., SIMIONESCU MAIA — In "Histology", (sub red. *Weiss J.*) ed. a V-a, Elsevier Biomedical, New-York, 1983, p. 371—434.
19. CLAIR R. W. ST. — In "Atherosclerosis Reviews" (sub red. *Paoletti R., Gotto A. M.* jr.), vol. I, 1976, p. 61—117.
20. CARSTEANU MIOARA, VLĂDESCU C. — Colagenul: biochimie și fiziologie, Ed. Academiei R.S.R., Buc., 1982.
21. BALTĂ N., ORHA I. — Dinamica proceselor metabolice în ateroscleroză, Ed. Academiei R.S.R., Buc., 1977.
22. HASHIMOTO S., DAXTON S. — In "Handbook of Physiology" sect. 2 — "The Cardiovascular System", vol. II American Physiological So., Bethesda, 1980, p. 1—31.
23. RHODIN J.A.G. — în Ibidem, 22, p. 1—31.
24. HAUST DARIA M., MORE R. H. — In "The Pathogenesis of Atherosclerosis" (sub red. *Wissler R. V.* și colab.), Williams Wilkins Co, Baltimore, 1972, p. 1—20.
25. VELICAN C., VELICAN DOINA — Medicină Internă, 1986, *38*, 1, 1—12.
26. VELICAN C., VELICAN DOINA — Atherosclerosis 1983, *47*, 215—229.
27. Mc GILL N. C. Jr. In ibidem 3, vol. II, 1976, p. 27—67.
28. MINCU J., HÂNCU N. — Bolile Metabolice în practica medicală, vol. II, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
29. MINCU J., HÂNCU N. — In „Tratat de medicină internă" (sub red. *Păun R.*), vol. VII: Boli de Metabolism și Inutriție (coordonator Mincu I.), Ed. Med. Buc., 1986.
30. ROSS R. și colab. — Circulation, 1984, *70*, Suppl. 3, 77—82.
31. HOPKINS P. N., WILLIAMS R. B. — Atherosclerosis 1981, *40*, 1—52.
32. STRONG W. B. — In ibidem 9, p. 20—32.
33. SOLBERG L. A., STRONG J. P. — Arteriosclerosis 1983, *3*, 187, 98.
34. COHN P. F. — Am.J.Med., 1986, *80*, suppl., 40, 3—8.
35. CAMPBELL S. și colab. — ibidem 34, 9—17.
36. DEANFIELD J. E. și colab. — ibidem, 34, 18—24.
37. BARDAN V. — Viața medicală, 1984, *7*, 293—297.
38. MALLINOV M. R., BLATOV V. — Arteriosclerosis, 1984, *4*, 292—95.

Scanned with OKEN Scanner

II. DATE EXPERIMENTALE ASUPRA MEDICAȚIEI ANTIATEROSCLEROTICE

II.1. MODELE EXPERIMENTALE DE PRODUCERE A ATEROSCLEROZEI. IMPORTANȚA LOR PENTRU STUDIUL MEDICAMENTELOR ANTIATEROSCLEROTICE

INTRODUCERE

În zilele noastre nu există aproape nici o boală a omului care să nu poată fi reprodusă experimental. Se pot produce astfel ulcere experimentale, hipertensiune arterială experimentală, insuficiență cardiacă experimentală, inflamații acute și cronice etc. Modelele experimentale ale bolilor umane prezintă multe similitudini cu îmbolnăvirile omului în ceea ce privește principalele modificări (apariția de ulcerații gastro-duodenale, creșterea presiunii arteriale, principalele simptome ale insuficienței cardiace, dezvoltarea inflamației). În schimb, ele diferă de patologia umană cu privire la etiopatogenia lor. Astfel, boala ulceroasă este mult deosebită de ulcerele experimentale provocate prin imobilizare, ligatura pilorului, administrarea de rezerpină etc. O altă diferență constă în timpul în care apar leziunile la om și animale. Ulcerele gastrice prin rezerpină apar în cîteva ore, iar cele umane necesită (cu excepția ulcerului de stres) un timp mai îndelungat. Prin urmare, între modelele pe animale și patologia umană există deosebiri foarte importante. Cu toate acestea, s-a constatat că toate medicamentele active în tratamentul unor boli la om sînt eficace și în tratarea bolilor experimentale. Este adevărat că nu toate medicamentele capabile să trateze bolile experimentale pot fi utilizate și la om. Aceasta se datorește mai ales toxicității preparatelor sau ineficienței lor la om. Este și natural să fie așa, întrucît modelele experimentale reproduc principalele aspecte patogenetice ale îmbolnăvirilor umane.

Actualmente este complet depășită metoda aplicării unor medicamente direct la om. Acest procedeu este grevat de numeroase riscuri (toxicitate, te-

Scanned with OKEN Scanner

ratogenitate, carcinogenitate). Din această cauză orice medicamente se încearcă întîi pe animale și numai după aceasta la om.

Cele spuse mai sus se referă și la ateroscleroză. Modelele experimentale de ateroscleroză pot fi împărțite convențional în următoarele grupe: 1) Modele care reproduc hiperdislipidemie. 2) Modele care reproduc leziuni vasculare. 3) Modele care reproduc alte tulburări caracteristice bolii, cum sînt depunerile de fibrină, creșterea adezivității și agregării plachetare etc. 4) Modele care investighează mai detailat mecanismele de acțiune ale medicamentelor.

Înainte de a prezenta principalele modele experimentale de producere a aterosclerozei, vom menționa pe scurt cîteva date în legătură cu unele caracteristici ale principalelor specii utilizate (după Virág) (29).

Astfel, în tabelul 2.I sînt trecute comparativ caracteristicile morfologice ale leziunilor aterosclerotice spontane și provocate experimental la diverse specii. Din acest tabel rezultă că șobolanul este animalul care face în măsura

Tabelul 2.I

Leziunea	*Șobolan*		*Iepure*		*Porc*		*Maimuță*		*Pasăre*	
	Sp	*Exp*	*Sp*	*Exp*	*Sp*	*Exp*	*Sp*	*Exp*	*Sp*	*Exp*
Strie lipidică	nu	da	da	da	da	da	da	da	da	da
Placă fibroasă	nu	da	da	da	nu	da	da	da	da	da
Leziune complicată	nu	da	nu	da	da	nu	da	da	nu	da
Aortă	nu	da	nu	da	da	nu	da	da	nu	da
Arc	nu	da	nu	da	da	da	da	da	da	da
Toracică	nu	da	nu	da	nu	da	da	da	da	da
Abdominală	nu	da	nu	da	da	da	da	da	da	da
Artere mici	nu	da	da	da	da	nu	nu	da	da	da

Sp = spontană; Exp = experimentală

cea mai redusă ateroscleroză spontană. La celelalte specii, leziunile aterosclerotice spontane sînt mult mai frecvente. Desigur că această circumstanță trebuie avută în vedere la producerea aterosclerozei experimentale.

II.1.1. MODELE CARE REPRODUC HIPERDISLIPIDEMIA

Pentru aceste modele pot fi utilizate mai multe specii. Cele mai folosite sînt: iepurii de casă, șobolanii albi, galinaceele, porcii miniaturali *(mini pigs)*, porcii obișnuiți, primatele.

Scanned with OKEN Scanner

Iepurii de casă sînt specia care a fost utilizată pentru prima dată ca model experimental. În anul 1913, Anicikov şi Halatov (1) au arătat că dacă la hrana obişnuită a iepurilor se adaugă o cantitate oarecare de colesterol (între 0,5 şi 3 g/zi) după un interval de cîteva luni apar următoarele modificări*: creşterea lipidelor totale serice, a colesterolemiei totale, libere şi esterificate, a trigliceridelor, a acizilor graşi liberi, a glicerolului liber. Creşte concentraţia VLDL, LDL iar HDL scade. Scade raportul colesterol/fosfatide. Activitatea lipoproteinlipazei plasmatice scade; se activează în schimb activitatea lipolitică a aortei (2). Dacă animalele sînt menţinute la acest regim alimentar timp mai îndelungat (de regulă două luni) apar şi modificări morfologice ale vaselor. Ele constau în prima fază într-o depunere de lipide pe pereţii vaselor. În stadii ulterioare, apar şi celelalte leziuni vasculare, inclusiv placa ateromatoasă. Şi alte organe se încarcă cu lipide: ficatul, plămînii, rinichii, suprarenalele.

Este important de subliniat că acest model experimental poate servi pentru testarea medicamentelor care interferează cu absorbţia, degradarea sau excreţia colesterolului sau cu producerea de lipoproteine şi secreţia lor în ser. Nu are în schimb valoare pentru investigarea medicamentelor care afectează sinteza colesterolului. Excesul de colesterol alimentar poate reduce sinteza endogenă la nivele scăzute. Metoda lui Anicikov şi Halatov are unele neajunsuri. Astfel, iepurele este un ierbivor, avînd un metabolism diferit de al omului; colesterolul este exclusiv exogen; sînt necesare cantităţi mari de colesterol pentru producerea bolii; leziunile arteriale sînt în oarecare măsură diferite de cele umane.

Modelul lui Anicikov şi Halatov a fost supus multor modificări. Dintre acestea citäm cea adusă de Feszt şi Buksa (citaţi de 4), care constă în administrarea concomitentă a unei cantităţi de unt (3 g) împreună cu colesterolul (0,5 g). În acest fel, hiperdislipidemia este evidentă chiar după 2 săptămîni.

O variantă a metodei lui Anicikov şi Halatov constă în hrănirea iepurilor cu un regim alimentar care nu conţine colesterol, dar este bogat în grăsimi naturale (de ex. slănină, untură). După Lambert şi colab. (5) şi Wiegand (6), această dietă ar asigura o hipercolesterolemie mai apropiată de cea umană, decît cea determinată de excesul colesterolului alimentar.

Cu toate limitările sale, metoda lui Anicikov şi Halatov, cu variantele sale, reprezintă o modalitate de bază a testării experimentale a medicamentelor antiateromatoase.

Şobolanii albi. Această specie este deosebit de rezistentă la producerea leziunilor aterosclerotice în urma hipercolesterolemiei. Pentru ca să se observe modificări aterosclerotice arteriale este necesar ca regimul aterogen să conţină şi antitiroidiene sau ca şobolanii să fie tiroidectomizaţi. Compoziţia unor regimuri aterogene la această specie se poate vedea din tabelul 2.II (după Sós şi Szelényi, 1974) (7). Există şi alte regimuri alimentare similare. Durata hrănirii cu această dietă variază între 4 şi 22 de săptămîni. Concentraţia colesterolului seric creşte de la cca. 50 mg% la 200 mg%. Această augmentare de 4 ori este mică în comparaţie cu creşterea de mai bine de 10 ori observată

* Bineînţeles că în anul 1913 nu se efectuau decît dozări de lipide şi colesterol. Din aceste motive, în expunere sînt trecute şi date mai recente.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.II

Compoziția diverselor regimuri aterogene la șobolani

Constituenți	*Cantitate*	*Regimul*			
		S 65	*S 83*	*S 84*	*S 85*
Cazeină	g	300	40	40	200
Amidon	g	500	—	—	147
Grăsimi	g	100*	400**	400**	400**
Colesterol	g	5	20	—	20
Ulei de morun	g	20	—	—	—
Vitamina D_2	mg	20	—	—	—
Bilă de bou uscată	g	5	10	10	10
Drojdie (uscată)	g	20	—	—	30
Mixtură de săpun	g	50	—	—	40
Tiouracil	mg	—	150	—	150
Zahăr	g	—	—	—	150
Hrană normală presată	g	—	527	580	—

— untură; ** — unt

la iepuri, după un regim cu o durată de 15 săptămîni (de la 200 mg% la 3 000 mg%). Paralel cu creșterea lipidelor serice, în cazul în care regimul alimentar conține și grăsimi saturate (de exemplu unt), se observă o creștere a coagulabilității sîngelui. Aceasta rămîne nemodificată dacă se dau grăsimi nesaturate (de exemplu untură de vacă) (Szelányi și colab., 1987) (8). Metoda se folosește pentru testarea medicamentelor care acționează în special asupra catabolismului colesterolului, cum sînt hormonii tiroidieni.

Alt procedeu de producere a unei hiperdislipoproteidemii alimentare constă în administrarea de margarină. După indicațiile lui Marmo și colab. (9) se lucrează pe șobolani masculi de 180—240 g. Prin sondă gastrică se administrează medicamentele de testat, iar după 4 ore, pe aceeași cale, se dă margarină topită (30 g/kg). Recoltările de sînge se efectuează după 24 de ore de la administrarea margarinei. Prin acest procedeu are loc o creștere a lipidelor totale și ale trigliceridelor. Noi am observat însă și o creștere — moderată dar semnificativă — a colesterolului total. Scade proporția HDL-colesterolului. Fracțiunea pre-beta crește. Sînt augmentați chilomicronii (vezi subcapitolul următor). Acest model experimental este util mai ales pentru testarea medicamentelor care reduc preponderent trigliceridele serice (clofibrat și medicamente înrudite, benzodiazepine). După observațiile noastre nepublicate, o mare importanță în acest model o are calitatea margarinei. Margarinele care conțin și grăsimi animale (saturate) produc diaree și horipilație. Rezultatele în aceste cazuri nu sînt concludente.

O hipertrigliceridemie se poate obține și cu ajutorul uleiului de măsline. După Marmo și colab. (9), la șobolani de ambele sexe, nealimentați, dar avînd acces liber la apă, cu 10 ore înainte de începerea procedurii s-au administrat prin tubaj gastric medicamentele. După 2 ore, tot prin sondă gastrică, s-a dat ulei de măsline (20 ml/kg). Animalele au fost apoi alimentate.

Scanned with OKEN Scanner

Prelevarea de sînge s-a făcut la 24 ore după administrarea uleiului de măsline.

Un alt model experimental constă în utilizarea şobolanilor care încă sug. La animale normale, menţinute timp de două săptămîni la un regim normal, valorile colesterolului seric sînt de 2—3 ori mai mari decît la adulţi. Această diferenţă apare datorită conţinutului mare în colesterol al laptelui matern. Într-adevăr, excluderea laptelui din alimentaţie, duce la valori apropiate ale colesterolului la animale care sug, faţă de cele adulte. Cu ajutorul acestui model experimental pot fi depistate acţiunile hipolipemiante ale hormonilor tiroidieni, clofibratului, colestiraminei iar unii inhibitori ai biosintezei colesterolului ca acidul alfa bifenil-p-butiric, triparanolul, benzmalacenul, sînt inactivi (10).

O metodă foarte utilizată de producere a hiperdislipidemiei la şobolani constă în administrarea de tiloxapol (Triton WR-1 339, Superinone(R)). Tiloxapolul este un agent tensioactiv. Este un polimer din seria esterilor macrogolici. Din punct de vedere chimic este p-iso-octil-polioxietilen-fenol. Datorită tensioactivităţii, se utilizează în practica medicală pentru hidratarea şi lichefierea secreţiilor bronşice. Preparatul comercial utilizat în acest scop se numeşte Alivaire(R). Majoritatea autorilor administrează compusul sub forma unei soluţii apoase 10% i.v. Noi (11) nu am constatat vreo diferenţă semnificativă între efectele administrării i.p. faţă de administrarea i.v. Dozele sînt variabile — între 100 mg/kg şi 400 mg/kg. Majoritatea autorilor folosesc doza de 200 mg/kg. Recoltările sîngelui se fac la intervale variate de la administrare (pentru explicaţii vezi mai jos). Noi (11) am recoltat sîngele la 3 şi 18 ore. Modificările lipidelor serice sub influenţa tiloxapolului se prezintă astfel: lipidele totale cresc în primele ore de aproximativ două ori şi de 10 ori după 18 ore; trigliceridele serice cresc semnificativ în primele 3 ore şi de aproximativ 20 de ori după 18 ore. Colesterolul total seric nu prezintă modificări semnificative în primele 3 ore, dar creşte după 18 ore de circa 5 ori. Scade proporţia HDL-colesterolului. AGL şi glicerolul din ser nu prezintă modificări semnificative faţă de valorile de control (şobolani normolipemici). Creşte coagulabilitatea sîngelui (12) şi vîscozitatea plasmei (13). Se activează fibrinoliza (14). Tritonul determină o depunere moderată de lipide în ficat; în alte organe şi în special în vase, apar picături izolate de lipide (15). Nu apar fenomene de scleroză vasculară, chiar la administrări îndelungate.

În rezumat, este vorba despre o hiperlipemie acută, care prezintă numeroase similitudini cu hiperdislipidemia din ateroscleroza umană, cu următoarele deosebiri: activarea fibrinolizei (şi nu inhibiţia sa), lipsa modificărilor AGL şi glicerolului seric.

Mecanismul de acţiune al tiloxapolului pare a fi următorul: se combină cu lipoproteinele serice prin procese fizico-chimice. În urma acestui fapt, structura lipoproteinelor se modifică, ceea ce duce la împiedicarea epurării lor din torentul circulator. În urma acestei acumulări, lipidele serice cresc rapid şi marcat. În mod secundar apare o intensificare a biosintezei hepatice a colesterolului. Este vorba prin urmare de o hiperlipemie endogenă. Recoltările de sînge efectuate în primele 3 ore detectează modificările de epurare a lipoproteinelor (faza I) iar cele după 18 ore pun în evidenţă modificările fazei a II-a — stimularea biosintezei hepatice a colesterolului.

Scanned with OKEN Scanner

Metoda este simplă şi după Moss şi Dajani (16) majoritatea medicamentelor al căror efect hipolipemiant a fost evidenţiat cu ajutorul hiperdislipidemiei prin Triton WR-1 339 s-au dovedit eficace şi în clinica umană. Dintre medicamentele eficace în acest model experimental menţionăm clofibratul, acidul nicotinic şi derivaţii săi şi benzodiazepinele (11).

De un real folos pentru testarea medicamentelor hipolipemiante sînt anumite suşe de şobolani, care fie că sînt hiperlipemice, fie sînt mai susceptibile decît şobolanii obişnuiţi la administrarea agenţilor hiperlipemianţi. Astfel, Zucker şi Zucker (17) au selectat o suşă care prezintă VLDL de multe ori mai mare decît valoarea normală; LDL şi HDL cresc moderat. Şobolanii lui Koletsky (18) au o hiperlipemie marcată, care poate fi observată la vîrsta de 6 săptămîni; progresiv cu vîrsta creşte concentraţia trigliceridelor şi a colesterolului plasmatic. Augmentarea trigliceridelor este mai mare decît cea a colesterolului. Imai şi colab. (19) au selectat şobolani la care colesterolul plasmatic creşte uşor pînă la vîrsta de 10 săptămîni, după care creşte progresiv. Trigliceridele şi colesterolul plasmatic cresc în aceeaşi măsură. Şobolanii RICO *(rats with increased cholesterol)* selecţionaţi de Müller şi colab. (20) au o hipercolesterolemie care apare chiar la o zi după înţărcare şi creşte progresiv. Creşte concentraţia colesterolului în LDL şi HDL, dar nu şi în VLDL. Concentraţia trigliceridelor în lipoproteine nu se modifică.

Şobolabii Imai (ExHc) care au fost selecţionaţi dintre şobolanii Sprague-Dawley sînt foarte susceptibili la hipercolesterolemia alimentară. La şobolanii obişnuiţi, creşterea concentraţiei colesterolului seric la un regim alimentar bogat în colesterol administrat pentru scurt timp este mică şi variază foarte mult. Şobolanii ExHc prezintă chiar depuneri de lipide pe aortă dacă sînt hrăniţi cu un regim aterogen timp de două săptămîni. Chiar şi o hrănire de numai 4 zile cu un regim hipercolesterolemiant determină o hipercolesterolemie marcată. Cea mai mare parte din colesterol se găseşte în fracţia beta-VLDL.

Concentraţia HDL-colesterolului şi a HDL-aproproteinelor scade considerabil (21).

Farina şi colab. (22) au lucrat pe suşa Ivanovas-Sieve. Aceşti şobolani sînt foarte susceptibili la manevrele care duc la creşterea lipemiei (fructoză, etanol, regim colesterol-acid colic, Triton WR-1 339). Medicamentele antihiperdislipidemiante au calitativ aceleaşi efecte ca şi la şobolanii obişnuiţi, dar în acest caz sînt mai puternice.

Galinaceele. Păsările sînt foarte sensibile la alimentaţia cu colesterol. În scurt timp apare hipercolesterolemie marcată. O observaţie curioasă este că la puii de găină grăsimile nesaturate produc creşteri mai marcate ale colesterolului seric decît cele saturate. Dacă cocoşii albi de rasă Leghorn sînt alimentaţi cu un regim obişnuit suplimentat cu 2% colesterol şi 5% ulei de seminţe de bumbac, după 4 zile concentraţia colesterolului seric creşte de la 70 mg% la 250 mg%. Este o hipercolesterolemie exogenă şi de aceea acest model experimental serveşte numai pentru evidenţierea proprietăţilor hipolipemiante ale medicamentelor care inhibă absorbţia colesterolului sau a celor care facilitează catabolismul său. Inhibitoarele biosintezei colesterolului sînt inactive (10). La puii de găină, administrarea i.m. unică a ciclopentilproprio-

Scanned with OKEN Scanner

natului (estrogen retard), determină o creştere a concentraţiei colesterolului seric de la 133 mg% pînă la 908 mg%. În unele cazuri apar şi leziuni aterosclerotice. Hiperlipemia este endogenă. Inhibitorii biosintezei colesterolului, cum sînt triparanolul şi benzmalacenul, au un efect inhibitor, dar la doze relativ toxice. În acest model experimental, hormonii tiroidieni sînt compuşii cei mai activi. Sînt complet inactivi compuşii care inhibă absorbţia intestinală (10).

Porcii miniaturali (mini-pigs). Dacă aceste animale sînt hrănite cu un regim alimentar obişnuit, suplimentat cu unt, gălbenuş de ou şi grăsimi saturate sau nesaturate, apare o hiperlipemie cu hipercolesterolemie. Combinarea grăsimii nesaturate cu colesterolul duce la apariţia de leziuni aterosclerotice tipice, precum şi la depuneri masive de colesterol în ţesuturi. În acelaşi timp, grăsimile nesaturate — colesterol produc numai leziuni atipice (10).

Porcii obişnuiţi. După Vesselinovitoh (23) această specie este cea mai apropiată în ceea ce priveşte similitudinea leziunilor aterosclerotice de om. Dacă porcii sînt hrăniţi cu un regim alimentar ce conţine exces de slănină şi colesterol, se produce o creştere marcată a colesterolului, o augmentare uşoară a trigliceridelor serice şi o creştere marcată a beta lipoproteinelor (24). Hrănirea cu un regim cu exces de gălbenuş de ou produce o creştere a colesterolului şi fosfolipidelor (25). Alimentaţia cu un regim ce conţine gălbenuş de ou şi colesterol reproduce un sindrom dislipidemic similar cu tipurile II a şi II b. La animalele supuse acestui regim, are loc o creştere a adezivităţii plachetare şi o augmentare a activităţii factorilor Hageman şi Christmas. În schimb la porcii alimentaţi cu ulei de cocos (15%) şi acid colic (0,5%) pe lîngă o creştere a tuturor lipidelor serice, nu se observă tulburări de coagulare (16).

Primatele. După 1—3 luni de la alimentare a maimuţei Rhesus cu un regim ce conţine colesterol şi unt, concentraţia colesterolului total creşte la 300—600 mg. Apar întotdeauna leziuni aterosclerotice, gravitatea şi extinderea lor fiind aproximativ proporţională cu gradul şi durata hipercolesterolemiei. Acest model prezintă următoarele avantaje: a) nivelul lipidelor serice, atît la animalele normolipemice cît şi la cele hiperlipemice este apropiat de cel al omului; b) leziunile aterosclerotice au o asemănare izbitoare cu cele umane; c) arterele afectate şi simptomele sînt similare cu cele observate la om. Dezavantajul cel mai important constă în dificultatea de procurare a unui număr suficient de animale (26).

Alte specii mai puţin utilizate sînt: şoarecii (administrarea unei cantităţi mari de etanol produce lipoidoză hepatică) (9), cîinii, pisicile. De notat că specia canină se apropie de şobolani prin rezistenţa sa la producerea leziunilor aterosclerotice, fiind necesară asocierea tiroidectomiei chirurgicale sau chimice la regimul hipercolesterolemiant.

Medicamentele de testat trebuie să combată hiperlipemia provocată prin diverse procedee. Există posibilitatea de a utiliza şi animale normolipemice. În aceste cazuri sînt necesare doze mai mari de medicamente pentru evidenţierea efectului lor hipolipemiant. În aceste cazuri acţiunea hipolipemiantă este mai redusă decît cea observată la animalele hiperlipemice.

Ca animale normolipemice se pot utiliza cocoşi de rasă Leghorn în vîrstă de 9—11 săptămîni. Medicamentul se administrează încorporat în hrană. În

Scanned with OKEN Scanner

ziua a 5-a se recoltează sîngele prin puncție cardiacă. Se pot folosi și șobolani albi, care timp de 4—10 zile primesc regimul alimentar obișnuit. Medicamentul se administrează fie prin tubaj gastric, fie încorporat în alimente. Un exemplu de *screening* al medicamentelor hipolipemiante cu ajutorul șobolanilor normolipemici este dat de experiențele lui Cuparencu și colab. (21). S-a demonstrat că unele benzodiazepine administrate oral (diazepam, clordiazepoxid, lorezapam, clorazepat bipotasic) au efecte reduse asupra lipidelor serice, în schimb au efecte hipolipemiante nete la șobolanii hiperlipemici. Folosirea animalelor normolipemice este net inferioară utilizării animalelor hiperlipemice, deși are avantajul simplicității. Astfel, din experiențele lui Cuparencu și colab. (27) reiese că o doză de 90 mg/kg clofibrat produce un efect hipolipemiant net la animalele hiperlipemice, dar este ineficace la cele normolipemice. Numai la doza de 270 mg/kg clofibrat scade colesterolul seric la șobolanii normolipemici.

În încheierea acestui paragraf am dori să facem cîteva remarci. În primul rînd, din expunerea modelelor de provocare a hiperlipemiei, reiese că majoritatea lor realizează o hiperlipemie exogenă și că numai hiperlipemia prin tiloxapol și printr-un estrogen retard sînt de natură endogenă. În al doilea rînd, din examinarea datelor furnizate de diverși autori reiese că separarea compușilor antihiperlipemici care inhibă biosinteza colesterolului de cei care au alte puncte de atac, se poate face numai cu aproximație folosind aceste modele experimentale. Pentru precizarea punctelor de atac farmacodinamice sînt necesare metode suplimentare care vor fi expuse pe scurt în acest subcapitol. În fine, recomandăm ca primă etapă în *screening*-ul medicamentelor antihiperdislipidemice hiperlipemia prin tiloxapol. Această metodă este simplă, rezultatele sînt reproductibile. Dacă recoltările de sînge și dozările lipidelor serice se fac la două intervale diferite (3 ore și 18 ore) este posibilă elucidarea cu primă aproximație a mecanismului de acțiune. Ulterior se vor folosi alte metode, mai complicate.

Trebuie menționat faptul că hipercolesterolemia și alte modificări ale spectrului lipidelor serice se pot obține și prin alte metode, care însă datorită faptului că nu sînt suficient de reproductibile, nu pot servi pentru testarea medicamentelor. Astfel, Homulo și colab. (citați de 15) au arătat că nevrozele experimentale pot reproduce hiperdislipidemia. Modificările lipidelor serice pot să apară și în urma administrării de glucocorticosteroizi. Cu toate acestea, unii autori nu confirmă rolul aterogen al glucocorticoizilor, atribuindu-le chiar un efect protector.

II.1.2. MODELE CARE PEPRODUC LEZIUNILE VASCULARE

O parte din ele au fost deja prezentate în paragraful precedent. Acum vom aminti acele modele la care administrarea de colesterol nu este obligatorie. Trebuie să facem remarca că aceste procedee, deși reproduc unele din leziunile aterosclerotice, nu le reproduc în totalitate. De obicei lipsește infiltrația lipidică. În schimb scleroza vasculară și depunerile de calciu sînt prezente. Datorită acestui fapt, relația acestor modele experimentale cu ateroscleroza umană este neclară.

Scanned with OKEN Scanner

Adrenalina și compușii înrudiți. În anul 1903, Josué (28) a arătat că adrenalina poate produce calcificarea aortei la iepuri dacă se administrează repetat. Apar și leziuni sclerotice, care seamănă mai mult cu arterioloscleroza (medionecroza) lui Mönckeberg decît cu ateroscleroza. La alte specii, efectele adrenalinei sînt mai reduse sau chiar nule. Totuși, după Nițulescu și colab. (30), la șobolanii normolipemici adrenalina produce leziuni arteriale fără să modifice colesterolemia. În schimb, adrenalina favorizează mult depozitarea colesterolului pe peretele vaselor sanguine dacă se administrează concomitent cu un regim hipercolesterolemiant la iepuri (Raab, citat de 31). Noradrenalina are efecte similare, dar mai reduse. În ceea ce privește mecanismul de acțiune al adrenalinei și compușilor înrudiți, se știe că fentolamina inhibă ateroscleroza provocată prin administrare de adrenalină împreună cu tiroxina la iepuri (31). Din aceste date reiese că receptorii adrenergici implicați ar fi de tip alfa. Mecanismul prin care apar aceste modificări nu este elucidat. S-ar putea ca adrenalina (și în general catecolaminele) să faciliteze penetrarea calciului în celule în asemenea măsură, încît să producă calcificarea țesuturilor. Mecanismul de producere a sclerozei vasculare nu este lămurit. Metoxamina (un alfa-adrenomimetic) injectată s.c., i.m. sau i.p., produce necroze difuze la multe specii; efectele sale au fost investigate mai ales la șobolani. La această specie, leziunile necrotice cuprind mai ales musculatura netedă a mediei din arterele mici și mijlocii din pancreas, rinichi și tubul digestiv. Și inima prezintă focare multiple de necroză, dar coronarele de obicei rămîn normale. Compusul facilitează depunerea colesterolului pe vase (32).

Parathormonul și vitamina D. Hoff și Homann (33) au arătat că administrarea îndelungată și în doze mari a parathormonului la șobolani determină apariția de calcificări în aparatul cardiovascular și în rinichi. Calcinoza este augmentată de un exces de calciu sau fosfat în alimentație, ca și prin administrare de vitamina D. După Angell-James (34), prin administrarea per os zilnică timp de 10 zile a 50 000 UI calciferol și 1 g lactat de calciu, apar leziuni similare cu cele din mediosclerozа umană.

O calcificare și mai importantă a vaselor se produce dacă animalelor (în special șobolani) li se administrează cantități excesive de vitamina D (32). Rareori apar tromboze. După intreruperea administrării, calcificarea vasculară persistă la șobolani timp de mai multe luni. Administrarea concomitentă a NaH_2PO_4 produce agravarea leziunilor. În general sărurile de calciu și fosfații produc leziuni mai serioase în combinație cu vitamina D decît dacă aceasta se administrează singură. La șobolani uninefrectomizați și tratați cu NaCl, vitamina D produce leziuni cardiovasculare deosebit de grave.

Produșii microbieni. La cobaii scorbutici, toxina difterică poate produce arterioloscleroză hiperplastică (32). La iepuri, tratamentul combinat adrenalină + polizaharid macromolecular bacterian, determină apariția de leziuni asociate uneori cu necroză miocardică.

S-a studiat foarte mult interacțiunea dintre endotoxine și ateromatoza prin colesterol la iepure. Nu s-a putut demonstra nici un efect al endotoxinelor asupra dezvoltării ateromatozei prin colesterol la această specie.

Scanned with OKEN Scanner

Hormonii neurohipofizari. La iepuri, vasopresina are tendința să producă leziuni aortice similare cu cele determinate de adrenalină. Acest efect poate că se datorește creșterii presiunii arteriale (32).

Lezarea pereților arteriali. Aplicarea nitratului de argint pe aorta de iepure produce scleroză și calcificare, leziuni similare celor determinate de adrenalină (33). Raclarea suprafeței intime a aortei cu un ac, determină o îngroșare fibroblastică, considerată de unii autori ca fiind precursoare a aterosclerozei (28). Dilatarea intensă a aortei printr-un balon cateter produce distrugerea endoteliului; scarificarea endoteliului cu acest instrument este urmată de o hipertrofie a intimei. Uneori apar fenomene de calcificare sau chiar o transformare cartilaginoasă metaplazică (32).

Cateterizarea aortei abdominale la iepuri poate produce calcificarea sa (32). Alimentarea cu colesterol duce la apariția unor leziuni ateromatoase tipice în segmentele arteriale lezate.

La câini, arderea cu un carter a suprafeței interne a arterelor, duce la apariția leziunilor ateromatoase în cazul în care animalele sînt hrănite cu un regim aterogen. Fenomene similare se produc prin lezarea cu o pensă chirurgicală (32).

La șobolani, injectarea colesterolului coloidal în segmente arteriale izolate (ligatură la ambele capete) produce fenomene locale de ateroscleroză (32). Tot la aceeași specie (ca și la maimuțe și iepuri) s-a observat că fibre de mătase puse în contact cu intima, pot produce leziuni ateromatoase locale, cu mai mare ușurință dacă animalele sînt menținute la un regim alimentar bogat în colesterol.

În rezumat, în metodele care produc lezarea arterelor (după Virág, 1980) (29), sînt incluse o varietate de proceduri (mecanice, chimice, biochimice, imunologice etc.), care deși diferă între ele, au ca punct comun lezarea peretelui arterial. O mențiune specială merită hipertensiunea arterială. Se știe că leziunile aterosclerotice sînt localizate preponderent în acele locuri unde presiunea arterială este maximă. Se pare că hipertensiunea arterială favorizează penetrarea lipoproteinelor aterogene în pereții vasculari (29).

Se cuvine de asemenea menționată și importanța hipoxiei. Numeroase cercetări au arătat că hipoxia reprezintă un factor agravant al dezvoltării aterosclerozei. Cercetările lui Tomuș și colab. (35) au demonstrat că hipoxia cronică a creierului de câine duce la apariția de leziuni aterosclerotice și la modificări ale lipidelor serice caracteristice pentru ateroscleroză. Aceste investigații pledează pentru rolul hipoxiei ca factor primar în etiopatogenia aterosclerozei.

Modificările imunologice pot și ele determina modificări de tip aterosclerotic, dacă se asociază cu hiperlipemie. Astfel, administrarea repetată a unor proteine în combinație cu hiperlipemia alimentară, produce la iepuri leziuni arteriale similare cu cele umane. Albumina serică bovină administrată de mai multe ori, activează sinteza de colagen și crește sinteza de glicozaminoglicani în peretele arterial la iepuri. La șobolani, artrita prin adjuvant care are drept mecanism de producere procese imunologice, poate produce leziuni aterosclerotice, fără modificarea colesterolemiei (29).

În legătură cu cele expuse la acest paragraf, se poate spune că datele despre facilitarea apariției leziunilor aterosclerotice prin lezarea locală a

Scanned with OKEN Scanner

vaselor prezintă un mare interes teoretic. Procedeele nu sînt suficient de standardizate pentru a putea fi folosite în testarea medicamentelor antiaterosclerotice.

În concluzie, se poate spune că deşi există multe modele experimentale de producere a unor leziuni arteriale, fără ca în acelaşi timp să fie necesară administrarea colesterolului, aceste modele par să fie destul de depărtate de ateroscleroza umană.

II.1.3. MODELE CARE REPRODUC FENOMENELE DE TROMBOZĂ LEGATE DE ATEROSCLEROZĂ

Morgan (36) a arătat că dacă se injectează i.v. la iepuri fragmente de cheaguri de fibrină, acestea aderă de endoteliul arterei pulmonare, suferind ulterior un proces de încorporare în arteră. Apare şi o degenerescenţă lipidică, rezultînd leziuni aterosclerotice.

Murphy şi colab. (37) au imaginat un sistem de tuburi siliconate puse în legătură cu circulaţia sistemică pentru 15—30 de minute. În jurul bifurcaţiilor se găsesc depozite de fibrină cu hematii şi trombocite. Uneori se întîlnesc numai plăcuţe, ceea ce demonstrează că depunerea de fibrină este un proces secundar. Există analogii între aceste depozite şi leziunile iniţiale ale aterosclerozei experimentale, aşa cum le concep partizanii teoriei trombogene. De menţionat însă că la acest sistem lipsesc proprietăţile biofizice ale pereţilor arteriali, pe care tuburile siliconate evident că nu le posedă.

La cîini, prin injectarea i.v. de trombină sau ricinoleat de sodiu, apar tromboze coronare care duc la infarct miocardic. Procedee similare se pot folosi pentru a produce tromboze în arterele sau venele periferice (32). Injectarea sîngelui congelat autolog în artera femurală la cîine produce modificări inflamatorii urmate de necroze în intimă şi în medie. Injectarea cheagurilor de sînge în ventriculul stîng sau arterele de cîine, determină apariţia unei arteriolosclerozе sistemice.

La iepurii hrăniţi cu colesterol, embolii din diverse teritorii vasculare au tendinţa de a produce leziuni aterosclerotice (32). În schimb, infuzia i.v. de trombină la iepuri a căror aortă a fost traumatizată mecanic, determină depunerea pe peretele vascular lezat a fibrinei; aceasta însă se resoarbe rapid. Modificări similare se pot produce şi prin regimuri alimentare care însă de regulă determină şi creşterea concentraţiei lipidelor serice. S-a observat că în general acizii graşi saturaţi au efecte trombogene, iar cei nesaturaţi, aterogene. Astfel, o dietă ce conţine 40% unt sau untură, are un efect trombogen marcat; aceeaşi cantitate de oleomargarină sau ulei, produce modificări aterosclerotice (38, 39).

După Szélenyi şi colab. (8) coagulabilitatea sîngelui este crescută de grăsimile saturate (de ex. unt) şi este nemodificată de grăsimile nesaturate (de ex. untură de bou).

În concluzie, aceste modele experimentale au o evidentă importanţă pentru studiile care se ocupă de patogenia aterosclerozei. Pentru investigarea medicamentelor antiaterosclerotice, ele au o importanţă limitată, nefiind suficient de reproductibile şi cantificabile.

Scanned with OKEN Scanner

O metodă care permite evaluarea cantitativă a activității antitrombotice a unui compus este punga facială de hamster *(hamster cheek pouch)* imaginată de Duling și colab. (40) și Begent și Born (41; 42). Pe scurt, tehnica constă în următoarele: se narcotizează hamsterul, se deschide punga și se extinde pe o placă de perspex. După îndepărtarea țesuturilor adiacente, inclusiv a țesutului conjunctiv, se fixează pe membrana vasculară iluminată de jos, obiectivul unui microscop cu mărire de 250 de ori. Punga se menține în viață prin imersie într-o soluție Tyrode la 37°C. O micropipetă de 1—2 μm diametru umplută cu ADP se conectează printr-un circuit intern de o electrodă de referință Ag—Ag plasată în gura animalului. Micropipeta se micromanipulează în apropierea unei venule cu diametrul de 16—40 μm. Se aplică un potențial negativ care expulzează ADP-ul din micropipetă (2×10^{-4} mol/sec) timp de mai mult de 5 sec. Se formează un tromb din plăcuțe sanguine pe peretele venulei. Viteza creșterii trombului, care urmează o cinetică de ordinul întîi se determină prin notarea timpului necesar formării unui tromb de 30%, 50% și 90% (un tromb de 100% însemnînd ocluzia totală a vasului.) La încetarea aplicării curentului, trombul se dizolvă rapid; el reapare la o nouă aplicare a curentului. Formarea trombului se determină la intervale de 5 minute, începînd cu minutul 30, pînă la 90 de minute după administrarea medicamentului. Rezultatele se exprimă ca inhibiție procentuală a formării trombilor în comparație cu animalele de control.

Sim și colab. (43) au comunicat o metodă prin care se poate urmări efectul medicamentelor asupra funcției plachetare în situ*. Se folosesc maimuțe cynomologus (Maccaca fascicularis) care se hrănesc timp de o lună cu un regim bogat în lipide. Această dietă duce la creșterea agregării și adezivității plachetare. Ingredienții (în % greutate) sînt următorii: unt-25,5, colesterol-0,5, sucroză-43, cazeină-25 și supliment de minerale și vitamine-6. Animalele se hrănesc 4 zile cu acest regim alimentar, urmat de 3 zile de alimentație normală. Administrarea medicamentelor începe în prima zi. Durata experienței este de 4 săptămîni. Se urmăresc agregarea și adezivitatea plachetară.

II.1.4. MODELE CARE INVESTIGHEAZA MAI DETAILAT MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE MEDICAMENTELOR

S-a arătat că pentru medicamentele antihiperdislipidemice este posibil să prevedem punctul lor principal de atac, în urma utilizării modelelor care produc hiperdislipidemie. Totuși, aceste modele furnizează numai date indirecte. Din acest motiv este necesar ca punctul de atac farmacodinamic să fie precizat prin alte metode. În cele ce urmează vom expune foarte pe scurt principiile acestor metode. O expunere mai amănunțită ni se pare inutilă, întrucît aceste metode se pot utiliza numai în laboratoare profilate (10).

* Pînă nu demult se efectuau exclusiv cercetări *in vitro*, studiindu-se efectele medicamentelor asupra plăcuțelor sanguine (agregarea plăcuțelor din plasma îmbogățită în trombocite de iepure) (Marmo și colab.) (44).

Scanned with OKEN Scanner

Efectele asupra absorbției colesterolului. Se lucrează pe șobolani cărora li se administrează *per os* colesterol marcat împreună cu medicamentul de cercetat. Se canulează ductul toracic, pentru colectarea limfei. Se determină colesterolul total și liber ca și radioactivitatea totală din limfă. De notat că în limfă concentrația colesterolului este de circa 20 de ori mai mare decît în ficat sau în ser; 22—49% din colesterolul ingerat se găsește în limfa toracică. Medicamentele care diminuă absorbția colesterolului fac ca acest procent să scadă.

Efectele asupra mobilizării lipidelor. Se folosește țesutul adipos (de obicei epididimar) de șobolan care se incubează într-o soluție Ringer-fosfați care conține albumina ca acceptor pentru AGL și glicerolul eliberat. Se determină cantitatea de AGL care rezultă în urma incubării în absența și în prezența medicamentului. Medicamentele antilipolitice produc o scădere a cantității de AGL. Acest test *in vitro* trebuie completat cu o metodă *in vivo*. Pentru aceasta grăsimea omentală a cîinelui este izolată *in situ;* artera aferentă și o venă eferentă se conectează cu o arteră carotidă și cu o venă jugulară. Se inserează canule cu tubulară laterală pentru recoltarea de sînge și administrarea medicamentelor. Medicamentele se injectează în artera aferentă; din sîngele recoltat din venă se determină AGL.

Efectele asupra catabolismului și excreției colesterolului. Calea principală de excreție a colesterolului este reprezentată de acizii biliari. De aceea se studiază efectele medicamentelor asupra excreției biliare de colesterol marcat. Este necesar să se determine excreția colesterolului marcat și din fecale, pentru a avea o imagine completă a acțiunii medicamentelor asupra excreției.

Efectele asupra metabolismului se determină prin incubarea colesterolului — 25—^{14}C într-un sistem ce conține mitocondrii hepatice. Se determină cantitatea de $^{14}CO_2$ și H_2O eliberate.

Efectele asupra biosintezei colesterolului. Se injectează sau se administrează *in vitro* precursorii marcați ai colesterolului (acid acetic, mevalonat) și se studiază efectul medicamentelor asupra formării colesterolului marcat. Se studiază efectele medicamentelor asupra activității enzimelor responsabile de sinteza colesterolului.

Efectele asupra secreției și turnover-ului lipoproteinelor. Se urmărește viteza de încorporare a aminoacizilor marcați în lipoproteine. De notat că nu există întotdeauna un paralelism între încorporarea aminoacizilor și biosinteza colesterolului. Din acest motiv studiul vitezei de apariție a radioactivității colesterolului în plasmă după administrarea de acetat sau mevalonat nu este o măsură adecvată de apreciere a sintezei lipoproteinelor în ficat.

Turnover-ul *in vivo* al lipoproteinelor poate fi investigat prin folosirea lipoproteinelor marcate pe apoproteine.

Efectele asupra eliberării din ficat a colesterolului și trigliceridelor. Se perfuzează ficatul izolat. Se injectează precursorii marcați ai colesterolului și trigliceridelor și se determină activitățile specifice în fracțiunile lipidice din ficat și plasmă.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. ANICIKOV N. N. şi HALATOV S. — Centralblatt Allg.Path., 1913, *24*, 1—9.
2. ZEMPLÉNYI T., LOJDE Z., GRAFNETTER D. — Circul.Res., 1959, *7*, 286—290.
3. COOK D. I., MILLS L. M. şi GREEN D. M. — J.Exp.Med., 1954, *99*, 119—124.
4. FESZT T., BUKSA C., CUPARENCU B. şi HORÁK J. — Aggresologie, 1977, *18*, 265—267.
5. LAMBERT G. F., MILLER J. P., OLSON R. T. şi PROST D. V. — Proc.Soc.Exp. Biol.Med., 1958, *97*, 544—549.
6. WIEGAND S. — Acta med.scand., 1959, *166*, suppl. 351, 1—10.
7. SÓS J. şi SZELÉNYI J. — Diets for animale experiments, Akadémiai Kiadó, Budapesta, 1973.
8. SZELÉNYI J., RIGÓ J., AHMED B. O. şi SÓS J. — Thrombos. Diathes. Haemorrh., 1967, *18*, 627—635.
9. MARMO E., VACCA C., GIORDANO L., PETRARCA R., BARONE L., VISONE C. şi DEL VECCHIO P. — Boll.Chim.Farm., 1978, *117*, 416—422.
10. PAOLETTI R. şi FUMAGALLI R. — În "Evaluation of Drug Activities Pharmacometrics", (sub red. *Laurence D. H.* şi *Bacharach A. L.)*, Academic Press, Londra şi New York, 1964, p. 875—890.
11. HORÁK J., CUPARENCU B., CUCUIANU M., OPINCARU A., SEUŞAN ELENA şi VINCZE J. — Atherosclerosis, 1976, *24*, 81—97.
12. NEUMANN E., HORÁK J., CUPARENCU B., CUCUIANU M. şi SEUŞAN ELENA — Agressologie, 1978, *19/3*, 201—209.
13. CUPARENCU B., VINCZE J., HORÁK J. şi HÂNCU N. — Agressologie, 1979, *20*, 177—182.
14. TOMUŞ, C. — Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1971.
15. BÂCLEŞEANU A., CUPARENCU B., BÖHM B., CARPEN ELENA şi VINCZE J. — Agressologie, 1979, *20*, 19—50.
16. MOSS I. N. şi DAJANI E. Z. — Screening Methods in Pharmacology" (sub red. *Turner R.* şi *Hebborn P.)*, vol. II, Academic Press, New York şi Londra, 1971, p. 122—144.
17. ZUCKER T. F. şi ZUCKER I. M. — Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1962, 110, 165—168.
18. KOLETSKY S. — Exp.Molec.Pathol. 1973, *19*, 53—58.
19. IMAI Y., MATSUMURAM H., MIYAJIMA H. şi OKA K. — Atherosclerosis, 1977, *27*, 165—172.
20. MÜLLER K. R., LI.J. R., DINH D. M. şi SUBBIAH M. T. R. — Biochem.Biophys. Acta, 1979, *574*, 334—342.
21. KITAZAKI T., TSUDA M., MATSUMURA H., OHTAGAKI T. şi IMAI Y. — Artery, 1981, *9*, 414—424.
22. FARINA R., LOVATI M. R., RAUCCI G. şi SIRTORI C. — Pharmacol.Res.Commun., 1982, *14*, 491—498.
23. VESSELINOVITCH D. — Artery, 1979, *5*, 193—200.
24. HILL M. G. şi SILBERNIK C. L. — Lipids, 1975, *10*, 301—308.
25. ROWSELL H. C., DOWNIE W. C. şi MUSTARD J. F. — Can.Med.Assoc.J., 1960, *83*, 1175—1183.
26. SAMOCHOWIEC L., WOJCICKI J., WOYKE M., KADLUBOWSKA D., KAWORSKA M. şi GOWROWSK-SZKARZ B. — Pol. J.Pharmacol.Pharm., 1981, *33*, 185—192.
27. CUPARENCU B., HORÁK J., CUCUIANU M., HÂNCU N., NEGREA S., SEUŞAN E. şi VINCZE J. — Atherosclerosis, 1978, *31*, 435—447.
28. JOSUÉ O. — Presse Méd., 1903, *2*, 798—799.
29. VIRÁG S. — Meth.Find.Exp.Clin.Pharmacol., 1980, 2, 111—125.
30. NIŢULESCU J., DOLINESCU SOFIA, HALLER C., DINU MARCELA — Regional Congres of IUPHAR, Abstracts of Comm, Braşov, 1976, Abstr. 53.
31. ZISKO A. P. — În: Adrenalin şi noradrenalin, Nauka, Moscova, 1965, p. 206—216.
32. SELYE H. — Experimental Cardiovascular Diseases, vol. I şi II, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1970.
33. HOFF şi HOMANN E. — Z.Ges.Exp.Med., 1930, *75*, 258—273.
34. ANGELL-JAMES J. E. — Circ.Res., 1974, *34*, 327—330.

Scanned with OKEN Scanner

35. TOMUŞ I., CARDOŞ D., BANU V., RUSU M., DANIELLO R., IANCU P. şi TALOŞ D. — Atherosclerosis, 1971, *13*, 267—281.
36. MORGAN A. D. — Advances in Cardiology, vol. II, Karger, New York, 1959, p. 254—264.
37. MURPHY A. E., ROVELL H. C., DOWNIE H. G., ROBINSON H. G. şi MUSTARD J. F. — The Am. Soc. for the Study of Atherosclerosis, 1960, *19/20*, 553—563.
38. HARTROFT W. S. şi RIBOUT J. H. — Am.J.Pathol., 1951, *27*, 951—989.
39. GRESHAM G. A. şi HOWARD A. M. — Br.J.Exp.Path., 1960, *41*, 395—402.
40. DULING B. R., BERNE R. M. şi BORN G. V. R. — Microvasc.Res., 1968, *1*, 158—167.
41. BEGENT M. A. şi BORN G. V. R. — Br.J.Pharmac., 1971, *43*, 580—589.
42. BORN G. V. R. — Nature, 1982, *194*, 927—929—931.
43. SIM A. K., DAVIES M. E., Mc CRAW A. P. şi MATZ G. — Arzneim-Forsch., 1980, *30*, (II), 2 042—2 045.
44. MARMO E., CAPUTI A., VACCA C. şi CAZZOLA M. — Riv.Farmacol.Terap., 1974, *5*, 279a—294a.

II.2. ROLUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL ÎN PATOGENIA ATEROSCLEROZEI. EFECTELE MEDICAMENTELOR ANTIATEROSCLEROTICE CARE POT FI MEDIATE PRIN SISTEMUL NERVOS CENTRAL

Există unele dovezi potrivit cărora sistemul nervos central ar putea participa la geneza aterosclerozei. Acestea sînt următoarele:

1. Ateroscleroza este mai frecventă la intelectuali decît la persoanele care efectuează munci fizice (1). Avînd însă în vedere că intelectualii duc în general o viaţă mai sedentară, această probă nu poate fi considerată drept concludentă.

2. Stresurile se pot acompania de o creştere mai mult sau mai puţin marcată a lipidelor serice. Repetarea lor poate duce la o hiperlipemie de durată (1). Situaţiile nevrotice, atît la animale cît şi la om, pot determina modificări umorale tipice pentru ateroscleroză. Astfel, la cîine şi iepure, Homulo (2, 3, 4, 5, 6), provocînd nevroze experimentale de durată, a observat apariţia unor modificări umorale şi tisulare foarte asemănătoare celor constatate la aterosclerotici. De notat că în aceste experienţe, regimul alimentar a fost normal. La om, modificările lipidelor serice în situaţiile de nevroză au fost comunicate de către Moga şi colab., 1963 (1) şi Ganelina şi Kraevski, 1961 (7).

3. La bolnavii de psihoză maniaco-depresivă, ateroscleroza este foarte frecventă (8). Trebuie totuşi să remarcăm că şi ateroscleroza poate duce la modificări psihice similare cu cele din această psihoză.

4. Leziunile cerebrale sînt frecvent însoţite de apariţia aterosclerozei (1, 9).

5. Unele date experimentale demonstrează *direct* rolul sistemului nervos central în reglarea nivelului lipidelor serice.

Scanned with OKEN Scanner

Gutstein şi colab. (10) au arătat că stimularea pe o durată de 6 ore cu curent electric a unei zone din hipotalamusul lateral la şobolani, determină modificări ale arterelor coronare asemănătoare celor din ateroscleroză. Concomitent creşte concentraţia colesterolului total, a trigliceridelor şi a fosfatidelor serice. După aceşti autori, hiperlipemia s-ar datora constricţiei căilor biliare extrahepatice, ceea ce ar determina în mod secundar creşterea lipidelor serice. Este accentuată şi biosinteza hepatică a colesterolului.

Zavodskaia şi colab. (11), lucrînd pe iepuri, au constatat că stimularea zonei preoptice din hipotalamus timp de 3 săptămîni, duce la agravarea hipercolesterolemiei şi lipoidozei arterelor coronare provocate printr-un regim alimentar bogat în colesterol.

S-a mai arătat că autostimularea creierului de iepure hipotalamusul lateral, fascicolul cerebral anterior), determină fie scăderi, fie creşteri ale concentraţiei colesterolului seric (Simutenko şi Iastrebţova) (12). Aceiaşi autori au demonstrat că stimularea electrică cronică a zonelor emoţionale pozitive din hipotalamusul de iepure, produce creşteri ale colesterolului şi trigliceridelor serice numai dacă se asociază cu un regim hipercolesterolemiant (o cantitate foarte redusă de colesterol, care *per se* nu poate produce fenomene de hipercolesterolemie) (13).

Homulo şi colab. (14) au demonstrat că stimularea alternativă a zonelor emoţionale negative şi pozitive din hipotalamusul de iepure produce apariţia aterosclerozei.

Iastrebţova şi colab. (15) au demonstrat că la iepuri, administrarea zilnică a unei doze mici de colesterol (60 mg/zi), pe fondul unei stimulări intermitente repetate a zonelor emoţiogene hipotalamice, determină o agravare a hipercolesterolemiei alimentare şi apariţia unei hipertensiuni arteriale.

Shimazu şi Takahashi (16) au stabilit că stimularea electrică a nucleului ventro-medial la şobolani creşte sinteza acizilor graşi în ţesutul adipos brun. Aceste rezultate sînt surprinzătoare, deoarece stimularea nucleilor hipotalamici, produce în general lipoliza şi nu stimularea lipogenezei, prin activarea inervaţiei simpatice a acestui ţesut.

Takahashi şi Shimazu (17) au stimulat la şobolani nucleul ventro-medial şi pe cel lateral din hipotalamus. Stimularea electrică a primului nucleu creşte marcat viteza de sinteză a acizilor graşi şi transformarea glucozei în lipide totale, trigliceride şi fosfatide în ţesutul adipos brun intercapsulat, dar nu şi în ţesutul adipos alb parametrial sau retroperitoneal. Stimularea celuilalt nucleu nu are nici un efect. Stimularea lipogenezei nu este dependentă de insulină, ci de activarea inervaţiei simpatice a ţesutului adipos brun. Prin urmare, nucleul ventro-medial controlează atît lipogeneza, cît şi lipoliza.

Din aceste date se poate trage concluzia că rolul sistemului nervos central în patogenia aterosclerozei este foarte probabil. Cu toate acestea, există încă prea puţine date experimentale şi clinice ca să atribuim sistemului nervos central rol decisiv. Unele medicamente cu efecte preponderent nervos centrale produc fie agravarea sindromului biochimic şi a leziunilor aterosclerotice, fie dimpotrivă atenuarea acestor leziuni. În general, medicamentele stimulatoare determină o agravare, iar cele inhibitoare o acţiune protectoare.

Scanned with OKEN Scanner

Miasnikov (18), administrînd amobarbital la iepuri hrăniţi cu un exces de colesterol, a observat inhibiţia dezvoltării aterosclerozei experimentale.

Duncan şi Best (19), lucrînd pe şobolani, au demonstrat că fenobarbitalul determină o scădere semnificativă a trigliceridelor serice.

Astăzi aceste date sînt interpretate astfel: barbituricele (în primul rînd fenobarbitalul) sînt inductori puternici ai enzimelor microzomiale hepatice care joacă un rol foarte important în catabolismul lipidelor şi în special al colesterolului. Datorită acestui fapt, barbituricele au un efect hipolipemiant printr-o acţiune periferică hepatică şi nu printr-un efect nervos central (Bedeleanu şi Kory) (20).

După Miasnikov (18), bromurile au de asemenea un efect protector. Dar Zsigmond (21), lucrînd pe şobolani menţinuţi la un regim aterogen, nu a putut observa pentru bromura de sodiu o protecţie faţă de hipercolesterolemie.

Vlaicu şi colab. (22), administrînd rezerpină la bolnavii de hipertensiune arterială şi ateroscleroză, au constatat o scădere paralelă a valorilor tensionale şi a lipidelor serice.

Hărăguş şi colab. (23) au stabilit că administrarea clorpromazinei determină la iepurii hrăniţi cu colesterol o protecţie a peretelui vascular, dar că valorile lipidelor serice nu scad.

Zsigmond (21) a arătat că pentetrazolul produce o agravare a sindromului biochimic la şobolanii care primesc un regim aterogen.

Conform cercetărilor lui Bota (24), Cuparencu şi colab. (25) imipramina determină o creştere a lipidelor serice la iepurii normolipemici şi o agravare a sindromului biochimic şi a leziunilor aterosclerotice la iepurii hrăniţi cu regimul aterogen al lui Anicikov şi Halatov. Amfetamina are un efect protector în cazul aterosclerozei experimentale la iepuri. Ea acţionează prin intermediul tiroidei şi a ficatului (Miasnikov) (26).

Diaconescu şi Cuparencu (27), lucrînd pe şobolani normolipemici şi hiperlipemici (hiperlipemia prin Triton WR-1 339, recoltarea sîngelui s-a făcut la 3 şi 18 ore), au studiat efectele unei doze unice, administrată i.p., de imipramină, clomipramină, opipramol, dibenzepină, amitriptilină, nortriptilină, maprotelină şi benzoctamină asupra lipidelor serice. S-a constatat că în această modalitate de administrare, majoritatea antidepresivelor au efecte hiperlipemiante la şobolanii normolipemici. La cei hiperlipemici se produce de obicei o scădere a concentraţiei lipidelor. Numai nortriptilina are o acţiune hipolipemiantă, atît la animalele normolipemice cît şi la cele hiperlipemice.

Într-o altă lucrare, Horák şi colab. (66) au studiat efectele haloperidolului, un neuroleptic butirofenonic şi ale trifluoperazinei, neuroleptic fenotiazinic, asupra lipidelor serice la şobolanii hiperlipemici (hiperlipemie prin Triton-WR-1 339) şi la şobolani normolipemici. S-a mai studiat şi efectul asupra hiperlipemiei prin margarină (30 g/kg p.o.). Haloperidolul (1 mg/kg i.p.) produce scăderi semnificative ale lipidelor serice la animalele hiperlipemice. Doza de 2,5 mg/kg nu este eficace. Trifluoperazina (0,1 şi 0,2 mg/kg i.p.) este ineficace, în timp ce dozele mai mari (1 şi 2 mg/kg i.p.) produc scăderi semnificative faţă de animalele normolipemice. Haloperidolul şi trifluopera-

Scanned with OKEN Scanner

zina la șobolani normolipemici nu modifică lipidele totale, scad colesterolul total și cresc trigliceridele (haloperidolul) sau nu le modifică (trifluoperazina).

După Friedman și colab. (citați de Sirtori și colab.) (28), clofibratul ar acționa printr-un mecanism nervos central indirect. Clofibratul are o mare afinitate pentru proteinele plasmatice. El deplasează de pe seralbumină L-triptofanul, singurul aminoacid care se leagă de această proteină. Concentrația triptofanului liber în plasmă crește. Ori, concentrația triptofanului liber reglează sinteza cerebrală a serotoninei. În urma acestui fapt, crește marcat *turnover*-ul 5TH cerebrale. Alte medicamente hipolipemiante, cum sînt salicilații, au un efect similar. În același timp, lezarea unor arii cerebrale bogate în 5TH determină la șobolani hipercolesterolemie. Triptofanul ca atare are o valoare terapeutică egală cu a clofibratului în tratamentul hiperlipemiei care acompaniază sindromul nefrotic. Creșterea concentrației triptofanului cerebral ar mai explica și acțiunea antidepresivă a clofibratului. Această ipoteză este foarte atrăgătoare. Cu toate acestea, relația dintre 5HT și metabolismul lipidic nu este elucidată. Mai mult, Pugsley și Lippman (29) au adus unele date care contrazic această explicație. Astfel, administrînd la șobolani timp de 24 ore 240 mg/kg clofibrat, au constatat că nivelul 5HT în creier nu se modifică, în schimb crește concentrația acidului 5-hidroxiindolacetic (5 HIAA) în acest organ. Această constatare pledează pentru o încetinire a *turnover*-ului 5HT și nu pentru o augmentare, cum susțin Friedman și colab.

O'Neill și colab. (30) au constatat următoarele: carbamazepina (100—1 800 mg/zi) și fenitoina (50—450 mg/zi) cresc concentrația HDL-colesterolului. Crește marcat raportul HDL-colesterol/colesterol total. Așa s-ar explica de ce la epilepticii tratați cu aceste medicamente, frecvența aterosclerozei este mai mică. Carbamazepina crește concentrația trigliceridelor la femei.

Unele date din literatură arată că unele medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos central (SNC) pot influența concentrația lipidelor plasmatice (33; 36). Pînă la experiențele noastre, numai Popa și colab. (57) s-au ocupat de efectele benzodiazepinelor asupra lipidelor plasmatice. Ei au arătat că clordiazepoxidul potențează activitatea antihiperdislipidemică a unui compus heparinic extras din mucoasa duodenală (Asclerol(R)). Prima noastră publicație a apărut în 1969 (33). Noi am observat că clordiazepoxidul, administrat pe cale orală (10 mg/kg) timp de două luni, reduce mult nivelul lipidelor plasmatice totale și a colesterolului total la iepurii hiperlipemici. Hiperlipemia a fost provocată printr-un regim bogat în colesterol. Leziunile aterosclerotice ale aortei s-au redus de asemenea. Medicamentul are efecte moderate la iepurii normolipemici.

În 1970, noi (34) am arătat că clordiazepoxidul administrat timp de două luni în doză de 10 mg/kg/zi *per os*, produce o creștere semnificativă a activității lipoproteinlipazei din plasmă. În același timp crește și activitatea lipolitică de la nivelul aortei.

În 1972 (35) s-a arătat că clordiazepoxidul, administrat timp de două luni în doză de 10 mg/kg/zi *per os*, are un efect marcat asupra nivelului crescut de AGL din ser, indus prin injecții de i.v. de noradrenalină (3,5 µg/kg). La iepurii normolipemici, clordiazepoxidul produce o inversare a creșterii AGL indusă de noradrenalină. La iepurii hrăniți cu colesterol, injectările de

Scanned with OKEN Scanner

noradrenalină nu au modificat semnificativ concentrația AGL. La iepurii hrăniți cu colesterol și tratați cu noradrenalină, administrarea de clordiazepoxid produce o inversare mai marcată a AGL decît la animalele hrănite normal și tratate cu clordiazepoxid. Se poate presupune că aceste medicamente ar crește încorporarea și/sau reesterificarea AGL.

Mai tîrziu, noi am demonstrat că meprobamatul administrat în doză de 200—250 mg/kg *per os* și benactizina în doză de 0,5—3 mg/kg *per os* sau alte tranchilizante minore, fie că au un efect slab, fie că nu au nici un efect asupra animalelor de experiență. Astfel, activitatea de scădere a nivelului lipidelor serice a fost confirmată numai la benzodiazepine, ea nefiind o proprietate comună a tranchilizantelor (36).

Horak și colab. au publicat o lucrare (44), privind investigarea comparativă a altor benzodiazepine la șobolani masculi de rasă Wistar-Bratislava, cu hiperlipemia indusă prin Triton WR-1 339, injectat i.p. în doză de 200 mg/kg. Recoltările de sînge s-au efectuat la 3 și 18 ore de la administrarea de Triton, din sinusul retroorbital. Din ser s-au determinat lipidele totale, colesterolul total, trigliceridele, glicerolul liber și AGL. La 3 ore de la administrarea Tritonului, nivelul lipidelor totale și trigliceridelor au crescut semnificativ, în timp ce nivelul colesterolului total nu a fost modificat iar concentrația AGL și glicerolului liber au fost reduse semnificativ. La recoltarea efectuată după 18 ore de la injectarea Tritonului s-a observat o creștere marcată a nivelului lipidelor totale, a trigliceridelor și colesterolului, pe cînd AGL și glicerolul nu au fost modificați. S-au studiat următoarele medicamente, administrate *per os*, cu 2 ore înainte de injectarea Tritonului: clordiazepoxid, clorazepat bipotasic, lorazepam, medazepam, oxazepam, nitrazepam, tofizopam (Grandaxin(R)), ultimul fiind o 1,5 benzodiazepină și nu o 1,4 benzodiazepină, cum sînt benzodiazepinele mai sus amintite. Dozele au variat între 1,25 și 20 mg/kg. Ca substanță de referință am folosit clofibratul (90 mg/kg p.o.), administrat cu 4 ore înaintea Tritonului. Compararea rezultatelor s-a făcut atît cu șobolanii hiperlipemici tratați cu Triton, cît și cu cei normolipemici. Rezultatele pot fi rezumate astfel: clordiazepoxidul, diazepamul, clorazepatul bipotasic și lorazepamul scad semnificativ componentele lipidice ale serului. Medazepamul, oxazepamul, nitrazepamul și tofizopamul au fost fără efect. Cel mai activ a fost diazepamul, iar clordiazepoxidul a avut efectul cel mai slab. Efectul cel mai puternic s-a observat asupra trigliceridelor. În această privință, diazepamul a fost la fel de eficient ca și clofibratul. Eficiența a crescut pînă la dozele de 5 și 7,5 mg/kg, iar la doze mai mari efectul a fost în scădere, astfel că s-a obținut o curbă a răspunsului în formă de clopot. Această observație este în concordanță cu alte date referitoare la situații experimentale de același gen.

Neumann și colab. (54) au studiat efectul benzodiazepinelor asupra coagulării sîngelui la șobolanii hiperlipemici (Triton WR-1 339) și normolipemici. S-a constatat că diazepamul, lorazepamul și clorazepatul bipotasic administrate în doza optimă de 5 mg/kg, precum și clordiazepoxidul în doza optimă de 10 mg/kg, reduc coagularea sîngelui la animalele la care s-a indus hipercoagulabilitatea prin Triton (200 mg/kg) administrat i.p. Aceleași medicamente, administrate în doze identice la șobolanii normolipemici, au numai o slabă activitate anticoagulantă. Doze mai mari de dia-

Scanned with OKEN Scanner

zepam (25 mg/kg), lorazepam, clorazepat bipotasic şi clordiazepoxid (50 mg/kg) produc o activare a coagulării sîngelui la şobolanii normolipemici. Clofibratul (90 mg/kg la şobolanii hiperlipemici şi 270 mg/kg la cei normolipemici) are efecte anticoagulante mai slabe decît benzodiazepinele.

Cuparencu şi colab. (37) au demonstrat că unele benzodiazepine au o puternică activitate fibrinolitică la şobolanii normlipemici şi la subiecţii normolipemici. În acelaşi timp, administrarea orală a acestor medicamente nu influenţează nivelul lipidelor serice.

Horák şi colab. (45) au arătat că activarea fibrinolizei se observă şi la animalele hiperlipemice şi la indivizii cu ateroscleroză. De aici rezultă că activarea fibrinolizei nu este urmarea scăderii nivelului lipidelor serice, deoarece ea a fost observată atît la animalele şi subiecţii normolipemici cît şi la animalele şi subiecţii hiperlipemici. Din aceste studii mai rezultă că benzodiazepinele sînt eficace asupra componentelor lipidelor serice numai cînd acestea au valori crescute.

Într-o altă lucrare (38) Cuparencu şi colab. au arătat că diazepamul şi lorazepamul (5 mg/kg p.o.), dar nu şi alte benzodiazepine, au redus semnificativ vîscozitatea plasmei care a fost crescută prin administrarea Tritonului. Nu există un paralelism între activitatea benzodiazepinelor de scădere a hiperlipemiei şi efectele asupra vîscozităţii plasmatice. În acelaşi timp, unii clinicieni (47, 59, 63) au cercetat acţiunea clordiazepoxidului şi a diazepamului asupra componentelor lipidelor serice la bolnavi. Toţi pacienţii cercetaţi au prezentat valori crescute ale lipidelor totale şi colesterolului total. Unii pacienţi prezentau diverse forme de neuroză, această boală fiind asociată cu o creştere a nivelului lipidelor serice. Majoritatea cazurilor au prezentat ateroscleroză. Doza administrată a fost de 20 mg pe zi, *per os*. Rezultatele obţinute au fost următoarele: în 80% din cazuri s-a observat o scădere semnificativă (aproximativ 20%) a ambilor parametri. Durata cercetărilor clinice a fost scurtă: 2—4 săptămîni. Un tratament condus timp de 2 săptămîni a fost suficient pentru o scădere semnificativă a concentraţiei lipidelor serice. Timpul de revenire la valorile iniţiale, avute înaintea tratamentului, nu s-a stabilit încă.

Urmărind locul de acţiune al benzodiazepinelor în ceea ce priveşte efectul de scădere a hiperlipemiei, am efectuat cîteva experienţe preliminare (Cuparencu şi colab. — lucrare nepublicată). La şobolani nenarcotizaţi am microinjectat în ventriculul cerebral lateral clorazepat bipotasic (0,25—0,50 mg) (singura benzodiazepină care poate fi dizolvată în apă) sau GABA (0,5—1 mg). După 20 de minute am administrat Triton (200 mg/kg i.p.) sau margarină (30 g/kg p.o — după Marmo şi colab. 52). Recoltările de sînge s-au făcut la 18, respectiv 24 de ore. Nu am observat modificări semnificative ale lipidelor serice sub influenţa clorazepatului bipotasic sau GABA. Rezultă că benzodiazepinele nu acţionează central. Mai mult, deoarece GABA este inactivă, rezultă că activitatea benzodiazepinelor de scădere a lipidelor nu este mediată prin GABA.

În lucrări recente, mulţi cercetători au descris că benzodiazepinele, pe lîngă receptori centrali, posedă şi receptori periferici, care sînt GABA independenţi (53; 55). Nu este exclus ca efectul antihiperlipemiant al benzodiazepinelor să fie mediat de către aceşti receptori.

Scanned with OKEN Scanner

Cuparencu şi colab. (41) au cercetat acţiunea benzodiazepinelor asupra HDL colesterolului. În aceste experienţe s-a folosit modelul de hiperlipemie provocată prin administrarea orală a margarinei, descrisă de Marmo şi colab. (52). Această tehnică pare să fie superioară celei cu Triton, deoarece creşterile lipidelor serice se apropie mai mult de valorile observate în ateroscleroza umană. Între rezultatele obţinute de noi şi cele obţinute de Marmo şi colab. există o bună concordanţă, cu o singură excepţie: s-a observat o creştere şi a colesterolului total, nu numai a trigliceridelor. Cauza acestei discrepanţe nu este clară. Se presupun diferenţe de metodologie, deoarece chiar nivelul normal al lipidelor la şobolanii noştri este mai scăzut decît cel raportat de Marmo (52). Protocolul experimental a fost următorul: benzodiazepinele, în doze de 2,5—5—10 mg/kg au fost injectate i.p. Nu s-au administrat oral ca şi în experienţele anterioare, deoarece margarina inhibă motilitatea gastrică, întîrziind golirea stomacului, respectiv absorbţia substanţelor. Margarina, în doză de 30 mg/kg, a fost administrată după 2 ore de la injectarea benzodiazepinelor. Sîngele a fost recoltat după 24 ore. S-a determinat colesterolul total, trigliceridele, HDL-colesterolul, HDL-trigliceridele din supernatantul obţinut după precipitarea VLDL şi LDL cu soluţie de $MgCl_2$. A fost calculat raportul HDL-colesterol/colesterol total şi HDL-trigliceride/trigliceride, precum şi coeficientul aterogen K. Medicamentele, cu excepţia clorazepatului bipotasic, au fost suspendate într-o mixtură formată din 0,2% metilceluloza şi 1% glicerină. Ca substanţă de referinţă s-a utilizat clofibrat în doză unică de 200 mg/kg p.o. După 4 ore s-a administrat margarina. Într-o altă serie de experienţe s-au folosit şobolanii normolipemici.

Rezultatele pot fi rezumate astfel: margarina a produs o creştere a colesterolului total, a trigliceridelor şi a coeficientului aterogen K, precum şi o scădere a raporturilor HDL-colesterol/colesterol total şi HDL-trigliceride/trigliceride. Astfel margarina este un agent hiperlipemiant valoros, producînd aceleaşi modificări care se observă şi în ateroscleroza umană. Benzodiazepinele cercetate scad colesterolul total şi trigliceridele în grade variate, în funcţie de medicament şi doză. Reducerea acestor parametri s-a observat nu numai la şobolanii hiperlipemici, ci uneori şi la cei normolipemici. Administrarea i.p. a benzodiazepinelor asigură probabil o mai bună absorbţie a acestor medicamente, explicîndu-se astfel eficienţa mai bună a acestei căi de administrare în comparaţie cu cea orală. Raportul HDL-colesterol/colesterol total şi HDL-trigliceride/trigliceride a fost crescut, iar coeficientul aterogen a fost scăzut. Aceste modificări s-au observat numai la animalele hiperlipemice.

Cercetările recente au arătat că o creştere a procentului de HDL-colesterol ar avea o activitate protectoare în ateroscleroză umană (48; 61). Rezultatele noastre sugerează acelaşi tip de acţiune şi pentru benzodiazepine. Clofibratul are practic aceleaşi efecte ca şi benzodiazepinele. De notat că nu toţi autorii recunosc acţiunea clofibratului asupra HDL-colesterolului (58).

Într un alt studiu experimental, Cuparencu şi colab. (39), lucrînd în condiţii similare, au găsit că administrarea margarinei produce creşteri semnificative ale fracţiunii chilomicronilor şi a fracţiunii pre-beta-lipoproteinelor separate electroforetic pe gel de agaroză. Benzodiazepinele cercetate, cu excepţia clordiazepoxidului, determină o diminuare a acestor fracţiuni şi o

Scanned with OKEN Scanner

creştere a alfa-lipoproteinelor. Fracţiunea beta-lipoproteinelor este afectată în mod variabil. Aceste date vin în sprijinul rezultatelor anterioare, care au arătat că raportul HDL-colesterol/colesterol total este crescut de către benzodiazepine.

Într-o lucrare efectuată în colaborare cu Institutul de Farmacologie şi Toxicologie din Napoli (42), s-au separat lipoproteine cu tehnica electroforezei în gel de poliacrilamidă. Cu acest procedeu s-au obţinut 11 fracţiuni grupate în 6 fracţiuni majore, conform datelor din literatură. S-a demonstrat că fracţiunea HDL_2, care răspunde de efectul protector al HDL, este semnificativ crescută sub influenţa diazepamului administrat i.p. Experienţele au fost efectuate cu ajutorul modelului de hiperlipemie produsă prin margarină. Rezultă că diazepamul şi alte benzodiazepine sînt eficiente în dislipidemiile din ateroscleroză, nu numai prin diminuarea concentraţiei lipidelor totale, a colesterolului total şi trigliceridelor, ci şi prin creşterea fracţiunii HDL_2.

Rezultatele noastre au fost confirmate de alţi autori: Feszt şi colab. (43), prin rezultatele experimentale obţinute la iepurii trataţi cu unt şi colesterol şi Wong (63) la cocoşi hrăniţi cu colesterol.

Mänttäri şi colab. (51) au arătat că la iepurii hrăniţi cu colesterol timp de 3 săptămîni, diazepamul nu influenţează componentele lipidice ale plasmei, dar diminuă creşterea permeabilităţii vasculare provocată de administrarea colesterolului. Probabil că o perioadă mai lungă de hrănire cu colesterol ar produce de asemenea modificări ale lipidelor observate de noi şi alţi autori.

O discordanţă aparentă rezultă din investigaţiile lui Hunninghake şi colab. (46) efectuate pe oameni. Acest studiu a fost întocmit astfel: un număr mare de indivizi au fost interogaţi privind utilizarea benzodiazepinelor, dar aceasta nu s-a realizat sub control direct, iar dozele nu au fost determinate. S-a recoltat sînge de la aceste persoane şi s-au determinat: colesterolul total, trigliceridele, HDL-colesterolul. Comparaţia s-a făcut cu persoane care afirmativ nu au folosit benzodiazepine. Rezultatele au fost următoarele: benzodiapezinele cresc într-o concentraţie moderată componentele lipidelor plasmatice, cu excepţia HDL-colesterolului, care scade. Legat de aceste date, trebuie făcute următoarele observaţii: a) dozele utilizate nu au fost cunoscute iar din datele noastre rezultă că există o doză optimă şi cînd această doză este depăşită, efectele diminuă; b) foarte probabil că dozele folosite au fost mai mari decît cele considerate optime, deoarece benzodiazepinele sînt medicamente de abuz. Administrarea orală a benzodiazepinelor scade lipidele numai cînd ele sînt crescute. La cazurile urmărite, nivelul iniţial al lipidelor nu era cunoscut; s-ar putea presupune că era normal.

Într-un set de experienţe (56) s-au cercetat unele aspecte toxicologice ale administrării benzodiazepinelor pe perioadă mai scurtă sau mai lungă de timp. S-a determinat DL_{50} şi toxicitatea acestor compuşi la şobolani, administrîndu-se timp de 30 de zile 1/15 din DL_{50} la şoareci. În acest prim set de experienţe nu s-au observat modificări semnificative ale SNC, din contră, vasele cerebrale au fost temporar congestionate la toate animalele. La unele animale s-au remarcat şi microtromboze trecătoare. Administrarea zilnică a 1/15 din DL_{50} la şoareci de clordiazepoxid, diazepam, oxazepam şi nitrazepam, timp de 30 de zile la şobolani, a produs o activare a fibrinolizei, o

Scanned with OKEN Scanner

creştere a coagulării sîngelui, o creştere a lipidelor serice, precum şi o creştere a numărului de hematii şi leucocite. Colesterolul total, proteinele totale şi proteinograma au fost modificate mai mult sau mai puţin semnificativ. Activitatea pseudocolinesterazei plasmatice nu s-a modificat. GOT şi GPT au fost crescute uşor. Cercetările histoenzimologice au arătat că benzodiazepinele produc intensificarea coloraţiilor pentru succindehidrogenază, lactatdehidrogenază, ATP-ază şi MAO. În concluzie, acest studiu a arătat că toxicitatea subcronică a benzodiazepinelor investigate a fost foarte scăzută.

Rezultatele confirmă cercetările noastre anterioare (activarea fibrinolizei la animalele normolipemice, intensificarea coagulării sanguine la şobolani şi creşterea nivelului lipidelor serice totale).

Următoarele experienţe au fost efectuate în colaborare cu Institutul de Farmacologie şi Toxicologie din Napoli (40). S-a cercetat rolul posibil al diazepamului în tratamentul dislipidemiilor observate în diabetul zaharat. La şobolanii masculi tineri s-a injectat streptozotocină i.v. (65 mg/kg). După 2 ore, pentru restabilirea glicemiei care scade brusc la administrarea de streptozotocină, s-a injectat 1 ml glucoză 10% i.p. De asemenea, imediat după injectarea streptozotocinei s-a administrat i.p. diazepam în doză de 2,5—5—10 mg/kg suspendat într-un amestec format din 0,2% metilceluloză şi 1% glicerină. Injectarea medicamentelor s-a repetat zilnic timp de 5 zile. În ziua a şasea, animalele au fost sacrificate. Din sîngele carotidian, s-au efectuat următoarele determinări: 1) glicemia (prin metoda enzimatică), 2) lipidele totale, 3) colesterolul total, 4) trigliceridele (metoda enzimatică), 5) AGL, 6) glicerolul liber plasmatic (metoda enzimatică), 7) lipoproteinele plasmatice separate electroforetic în gel şi agaroză. Şobolanii au fost disecaţi, timusul a fost recoltat şi cîntărit rapid. Greutatea timusului s-a raportat la 100 g greutate corporală, obţinîndu-se greutatea relativă a timusului. Alţi parametri urmăriţi au fost letalitatea, exprimată în procente şi scăderea greutăţii corporale. Compararea rezultatelor s-a făcut între şobolanii diabetici şi între şobolanii normoglicemici şi şobolanii diabetici trataţi cu diazepam. S-au obţinut următoarele rezultate: la şobolanii diabetici letalitatea a fost de 30%, la şobolanii diabetici trataţi cu diazepam (5 şi 10 mg/kg) letalitatea a fost de 10%, iar pentru doza de 2,5 mg/kg a fost de 0%. Scăderea greutăţii corporale a fost nesemnificativă. În comparaţie cu şobolanii martori, cei diabetici au suferit o foarte semnificativă scădere a greutăţii relative a timusului. Diazepamul, în doză de 2,5 şi 6 mg/kg, dar şi în doză de 10 mg/kg, a redus semnificativ această scădere. În cazul diabetului produs prin streptozotocină, glicemia a fost semnificativ crescută. La animalele diabetitce tratate cu diazepam, glicemia a fost mult redusă, comparativ cu şobolanii diabetici. Efectul cel mai puternic s-a observat la doza de 2,5 mg/kg. Glicemia nu a revenit la valori normale. Lipidele totale au crescut la animalele diabetice. La şobolanii diabetici trataţi cu diazepam, lipidele totale au fost scăzute comparativ cu animalele diabetice. Totuşi, cu excepţia dozei de 5 mg/kg, concentraţia lipidelor totale nu a atins valorile normale. Acelaşi aspect se observă pentru colesterolul total, cu precizarea că doza de 5 mg/kg a fost cea mai eficientă. Acelaşi aspect s-a observat şi cu privire la concentraţia trigliceridelor. AGL au fost reduşi la şobolanii diabetici. La doza de 2,5 mg/kg, AGL au scăzut, atît în comparaţie cu şobolanii diabetici, cît şi cu

Scanned with OKEN Scanner

cei normali. Dozele de 5 şi 10 mg/kg au produs o creştere semnificativă în comparaţie cu animalele diabetice. S-au observat diferenţe semnificative în comparaţie cu şobolanii normoglicemici. La şobolanii martori diabetici s-a constatat o creştere semnificativă a glicerolului liber. Diazepamul, în doză de 2,5 mg/kg (singura doză cercetată) a produs o scădere a glicerolului liber, atît în comparaţie cu şobolanii normoglicemici cît şi cu cei diabetici. La şobolanii diabetici s-a observat o reducere a alfa-lipoproteinelor, o creştere a chilomicronilor, în timp ce beta şi pre-beta-lipoproteinele au rămas nemodificate. La doza de 2,5 mg/kg, diazepamul produce o creştere a fracţiunii alfa-lipoproteinelor, o reducere a pre-beta-lipoproteinelor şi a chilomicronilor. La 5 mg/kg s-a produs o creştere a fracţiunii beta-lipoproteinelor şi a chilomicronilor. La 10 mg/kg s-a observat o creştere a fracţiunii beta-lipoproteinelor, o scădere a pre-beta-lipoproteinelor şi a chilomicronilor, fără modificarea alfa-lipoproteinelor. Comparînd rezultatele cu cele obţinute la animalele normolipemice se observă că în ciuda acţiunii sale puternice hipolipemiante, diazepamul nu a normalizat complet parametrii cercetaţi. De notat că diazepamul poate influenţa nu numai nivelul lipidelor plasmatice ci şi al concentraţiei glucozei sanguine. În această privinţă diazepamul este superior clofibratului, care după Cayen (31) poate să influenţeze numai lipidele. O trăsătură interesantă a efectelor diazepamului este aceea că există o diferenţă între dozele eficiente faţă de hiperglicemia şi faţă de tulburările lipidice. Doza de 2,5 mg/kg este puţin eficientă în tratamentul dislipidemiilor, dar este foarte activă faţă de hiperglicemie. Se pare că dislipidemiile şi hiperglicemia nu sînt corelate. După părerea noastră, diferenţa dintre doza eficientă poate fi explicată astfel: efectele lipidelor sînt datorate acţiunii diazepamului pe receptorii periferici ai benzodiazepinelor, care sînt mai puţin sensibili, necesitînd doze mai mari pentru a provoca efectele observate. Efectul diazepamului asupra hiperglicemiei este datorat acţiunii sale asupra receptorilor benzodiazepinici centrali, care sînt legaţi de GABA. Astfel, activitatea antihiperglicemiantă ar fi de natură centrală, pe cînd cea antihiperlipemică ar fi de natură periferică. Pentru această presupunere sînt relevante investigaţiile lui Trimarchi (62). Acest autor a demonstrat că efectele diabetului provocat de streptozotocină asupra tensiunii arteriale sînt mediate printr-o verigă GABA-ergică. Scăderea AGL observată în diabetul streptozotocinic a fost remarcată de asemenea de unii autori (50), dar nu şi de către alţii (60). Explicaţiile sînt încă controversate. În orice caz acest fenomen nu apare datorită lipolizei reduse, întrucît concentraţia glicerolului este crescută. Concentraţia scăzută a AGL s-ar datora unei creşteri a încorporării şi/sau a reesterificărilor în scopul creşterii nivelului trigliceridelor plasmatice. Scăderea greutăţii relative a timusului în diabetul streptozotocinic este un simptom al stresului (49). Diazepamul posedă un puternic efect antistresant.

În experienţe aflate în curs, am observat că diazepamul ameliorează toleranţa acută la glucoză la şobolanii diabetici.

Într-o lucrare recent publicată, Cuparencu şi colab. (65) au studiat efectele antihiperlipemice şi fibrinolitice ale delorazepamului, o benzodiazepină hidrosolubilă, precursor al lorazepamului. S-a arătat că pe modelul experi-

Scanned with OKEN Scanner

mental de hiperlipemie produsă prin Triton WR-1 339, acest compus, administrat i.p. cu 2 ore înainte de Triton, determină o scădere semnificativă a lipidelor totale, colesterolului total şi trigliceridelor. Dozele cele mai active au fost 0,25 şi 2 mg/kg. La animalele normolipemice, scăderea lipidelor serice este mai puţin marcată. Delorazepamul activează foarte semnificativ fibrinoliza la animalele normolipemice. Comparînd aceste rezultate cu cele observate la lorazepam, rezultă că nu toate efectele delorazepamului se explică prin transformarea sa în lorazepam. Lorazepamul inhibă fibrinoliza.

În concluzie, se poate spune că problema participării sistemului nervos central la aterogeneză nu este elucidată. Există unele dovezi experimentale şi clinice în acest sens, dar ele nu sînt suficiente pentru a postula un rol important al sistemului nervos central în acest proces. Referitor la efectul medicamentelor cu acţiune preponderent centrală asupra aterosclerozei, se poate spune că datele sînt încă disparate şi că nu putem afirma cu certitudine că aceste medicamente acţionează prin intermediul SNC. Este însă de remarcat că cercetările noastre au demonstrat că benzodiazepinele şi în special diazepamul au numeroase proprietăţi utile, care le fac să fie medicamente promiţătoare în tratamentul dislipidemiilor din ateroscleroza umană, acest capitol al farmacoterapiei aterosclerozei este abia la începutul dezvoltării sale.

BIBLIOGRAFIE

1. MOGA A. şi HĂRĂGUŞ ŞT. — Ateroscleroza, Ed. Acad. RSR, Bucureşti, 1963.
2. HOMULO P. S. — Biull. eksper. biol., 1957, *6*, 18—20.
3. HOMULO P. S. — Sbornik tradov kafedri patologiceskovo fiziologhi Leningradskogo pediatriceskogo instituta, Leningrad, 1958, p. 42—50.
4. HOMULO P. S. — Pat. fiziol., 1960, *4/14*, 64—69.
5. HOMULO P. S. şi ZAICINOVSKI V. V. — Ateroscleroz, Nauka, Leningrad, 1961, p. 232—242.
6. HOMULO P. S. — Protokali nancenogo zasedani Leningradakage obscestva patologoanatomov, Leningrad, 1961, p. 91—98.
7. GANELINA I. E., KRAEVSKI J. M. — Klin. Med., 1961, *5*, 36—38.
8. OSIPOV P. P. — Ucebnika po psihiatrii, Medghiz, Moscova-Leningrad, 1931.
9. SUTOVA P. T. — În: Rokovodstvo po patologhiceskei fiziologhii, (sub red. *Sirotinin N. N.*). vol. II, Mediţina Moscova, 1966, p. 357—397.
10. GUTSTEIN W. H., PARL F. şi BJORNSON L. K. — Athesogenesis, Ann. W. Y. Acad. Sci., 1976, p. 117—130.
11. ZAVODSKAIA I. S., MOREVA E. V., SINIŢIN T. A., RAJENKOV V. E., NIKUIAEVA N. I. şi MOCINA I. V. — Biull. eksper. biol., 1978, *85*, 661—665.
12. SIMUTENKO L. V., IASTREBŢOVA M. L. şi LEONTOVICI T. Z. — Biull. eksper. biol., 1979, *88*, 211—214.
13. SIMUTENKO L. V., IASTREBŢOVA N. L., BOGDANOVICI N. K. şi LEONTOVICI T. A. — Biull. eksper. biol.; 1981, *91*, 6, 650—696.
14. HOMULO P. S., AMBROGAZ Y. V., DIMITRIEVA N. D., JAREVA Y. K. şi NIKOLAEV V. — Kardiologhia (Moscova), 1980, *20*, 104—108.
15. IASTROBŢOVA N. L., ŞIMUTENKO L. V., CERPACENKO N. M. şi LESUTOVICI T. A. — Kardiologia, 1983, *23*, 1, 90—93.
16. SHIMAZU T. şi TAKAHASHI A. — Nature, 1980, *284*, 62—63.
17. TAKAHASHI S. şi SHIMAZU T. — J. Auton. Nerv. Syst., 1982, *6*, 225—235.
18. MIASNIKOV A. L. — Ateroscleroz, Medghiz, Moscova, 1961, p. 308.
19. HAWEL R. şi KANE J. P. — Ann. Rev. Pharmacol., 1973, *14*, 287—305.

Scanned with OKEN Scanner

54. NEUMANN E., HORAK J., CUPARENCU B., CUCUIANU M. şi SEUŞAN E. — Agressologie, 1978, *19*, 201—209.
55. PELLOW S. şi PILE S. E. — Life Sci., 1984, *35*, 229—230.
56. PETRESCU M., CUPARENCU B., HORAK J., PETRESCU L., FLORESCU P., KORY M., TOMUŞ C. şi RUSU V. — Agressologie, 1981, *22*, 209—217.
57. POPA A. I., MILESCU ŞT., POPEŢ A. şi GHIŞOIU C. — A V-a Ses. Şt. a I.C.C.F., Bucureşti, 1967, Rezumate, p. 166.
58. SIRTORI C., GOMARASCA P., D'ATRI G., CERUTTI G., TRONANI G. şi SCOLASTICO C. — Atherosclerosis, 1978, *30*, 45—56.
59. SIRBU A., SAFTA L., SECĂREANU A. şi CUPARENCU B. — Rezultate nepublicate (1975).
60. SRIVATSTVA S. M. B., BORA P. S., BHATT S. D. — TIPS, 1982, *3*, 376—382.
61. STREJA D., STEINES D. şi KVITEROVICH P. — Ann. Intern. Med., 1978, *89*, 871—878.
62. TRIMARCHI G. R., SQUADRETO F., GENTILO R., DI GIORNO R. M., COSTA G. şi CAPUTI A. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1984.
63. WANG H. Y. C., HIGHTINGALE T. E., PATEL D. J., RICHARD J. C., JOHNSON F. R., ORIMILIKWE S. O. şi DAVID S. N. C. — Artery, *7*, 496—500.
64. ZAMORA C., PAŢIU I. şi DOBOŞIU TR. — Rezultate nepublicate (1976).
65. CUPARENCU B., HORAK J., TOMUŞ C., VARGA ŞT. şi MARMO E. — Curr. Ther. Rez., 1986, *40*, 418—422.
66. HORAK J., CUPARENCU B., FODOR J. şiMARMO E. — Curr. Ther. Res., 1986, *40*, 487—492.

II.3. EFECTELE MEDICAMENTELOR VEGETATIVOTROPE ASUPRA ATEROSCLEROZEI

Rolul sistemului nervos vegetativ în evoluţia dislipidemiilor, a hiperlipemiilor şi respectiv a aterosclerozei este mai puţin cunoscut decît al altor sisteme de reglare a metabolismului, la fel ca şi valoarea medicamentelor cu acţiune asupra sistemului nervos vegetativ.

Cercetările lui Anicikov şi colab. (1967) (2) arată că un rol important în ateroscleroză îl are hiperlipemia care reprezintă *primum movens* al bolii.

Datele existente în literatură arată că unele medicamente, cu efecte asupra sistemului nervos colinergic, pot modifica metabolismul lipidic la animalele normolipemice cît şi cele hiperlipemice. Isacenko şi Gasiev (citaţi de Anicikov, Isacenko şi colab. (1967) (2) au arătat că N-colinoliticul central I.E.M. 366, are o activitate antihipercolesterolemiantă la iepurii hiperlipemici.

Cercetările lui Finagin (1970) (3) arată că administrarea carbacolului în doze de 100 μg/kg subcutanat, poate inhiba captarea acetatului marcat cu C^{14} în colesterolul din ficatul de şobolan.

Galton (4) a demonstrat că benactizina administrată *per os* în doze de 0,5—3 mg/kg zilnic timp de două luni la iepuri hrăniţi cu colesterol, determină o reducere a concentraţiilor de colesterol total şi liber. Nu s-au observat modificări ale lipidelor totale şi ale colesterolului esterificat. Se poate trage concluzia, că atît M cît şi N-colinoliticele centrale şi periferice pot reduce colesterolul seric la animalele hiperlipemice.

Scanned with OKEN Scanner

La animalele normolipemice, benactizina (M-colinolitic central) are efect hiperlipemiant, dar în schimb carbacolul (M-colinomimetic) poate diminua biosinteza colesterolului hepatic. Cercetările noastre (1979) (5) efectuate pe şobolani normolipemici, arată creşterea colesterolului total de toate medicamentele colinergice, cu excepţia M-colinoliticelor care sînt ineficiente.

Luînd în considerare datele lui Finegin (1970) (3) precum şi faptul că medicamentele colinergice nu au efect asupra AGL-ului, se poate trage concluzia că medicamentele colinergice au proprietatea de a favoriza biosinteza colesterolului şi esterificarea sa.

La şobolanii hiperlipemici (hiperlipemie produsă prin Triton WR-1 339) situaţia este diferită. Colesterolul este redus de către nicotină şi rămîne nemodificat de carbacol şi M-colinolitice (Bîcleşanu, 1979) (6). Scăderea colesterolului total s-ar explica în cazul nicotinei prin reducerea colesterolului liber. Acest parametru este diminuat de carbacol şi nemodificat de M-colinolitice. Colesterolul esterificat este crescut de carbacol, N-colinolitice şi nemodificat de nicotină. Astfel se observă un comportament uniform în mare măsură la animalele normolipemice, privind creşterea concentraţiei de colesterol seric, în timp ce la şobolanii hiperlipemici trataţi cu Triton WR-1 339, sînt diferenţe mari, provocate de acţiunea hiperlipemiantă a agentului (absorbţia compusului, de legarea şi îndepărtarea lipoproteinelor din patul vascular, ca şi de biosinteza colesterolului hepatic).

După Cuparencu şi colab. (1969) (7), medicamentele colinergice produc o scădere semnificativă a concentraţiei trigliceridelor serice la şobolanii normolipemici, cu excepţia nicotinei care favorizează o creştere şi a scopolaminei care este fără efect.

La animalele hiperlipemice nicotina determină o reducere semnificativă a trigliceridelor. Carbacolul şi scopolamina cresc concentraţia trigliceridelor serice, iar atropina nu produce nici o modificare. Alţi autori ca Andreev şi Kobkova (1979) (1) au arătat că prin stimularea receptorilor N-colinergici centrali de către arecolină, în prezenţa unei blocade a receptorilor M-colinergici periferici prin metilatropină, are loc o creştere a AGL-ului seric. La oameni, administrarea carbacolului determină o creştere semnificativă a AGL. Prin administrarea nicotinei la şobolani normolipemici, sub acţiunea centrală a nicotinei are loc o creştere a AGL-ului, în timp ce efectele sale periferice favorizează reducerea concentraţiei de AGL. Astfel, la şobolanii normolipemici administrarea atît a M-colinomimeticelor cît şi de N-colinomimetice produc un răspuns bifazic, datorită interacţiunii unei acţiuni periferice cu activitate centrală.

La şobolanii trataţi cu Triton WR-1 339, carbacolul produce o scădere semnificativă a AGL-ului, în timp ce alte colinergice pot determina o creştere marcată. La şobolanii hiperlipemici, M-colinomimeticele directe sau indirecte au un efect care poate fi contracarat de N-colinolitice, ca şi de medicamentele nicotinice care pot avea acţiune contrară. Din datele de cromatografie în gaze (Bîcleşanu şi colab. 1979) (5) reiese că se produc unele modificări importante, în concentraţia relativă a acizilor graşi liberi, separaţi individual. Astfel, deşi concentraţia de AGL totală nu este modificată de administrarea Tritonului WR-1 339 are loc scăderea semnificativă a majorităţii aci-

Scanned with OKEN Scanner

zilor grași nesaturați (acid arahidonic, linoleic și oleic) și creșterea acizilor grași saturați. Aceste modificări sînt similare cu cele observate în perturbările metabolismului lipidic care însoțesc ateroscleroza umană (Mincu și Hâncu, 1976) (8).

Referitor la efectele colinergicelor asupra glicerolului liber, la șobolanii normolipemici, atît carbacolul cît și M-colinoliticele sînt inactive. Medicamentele care acționează asupra receptorilor N-colinergici determină o scădere semnificativă la șobolanii hiperlipemici, în timp ce alte colinergice sînt inactive. Concentrația glicerolului liber reprezintă un indicator superior în comparație cu nivelul AGL-ului, privitor la intensitatea lipolizei, deoarece AGL-ul la nivelul ficatului poate fi oxidat sau receptat pentru a forma trigliceride sau esteri de colesterol. După Gurin (1974) (9) multe din efectele medicamentelor colinergice sînt mediate prin eliberarea de factori umorali și hormonali cum sînt catecolaminele, serotonina, ACTH, corticoizi, vasopresina, dar mai ales insulina. Astfel, se explică de ce modificările lipidelor serice pot fi observate și după 18 ore de la administrarea medicamentelor.

Acțiunea medicamentelor adrenergice asupra concentrației de colesterol în sînge și diverse organe, a fost studiată de diverși autori. Goldstein și colab. (1954) (citați de Matlina și Mensikova, 1967), Clement și Schaffer (1967), Wool și colab. (1977) (10) au arătat că adrenalina și noradrenalina produc o creștere a colesterolului la animalele de experiență. După Raab (1953) (citat de Zîsko, 1965) (11), Garattini și Bizzi (1971) (12) adrenalina favorizează depozitarea colesterolului pe pereții vaselor sanguine. Zîsko (1965) (11) arată că adrenalina (și mai puțin noradrenalina) poate favoriza dezvoltarea aterosclerozei produsă prin colesterol la iepuri.

Mai puțin studiată a fost influența exercitată de L-DOPA asupra metabolismul lipidic la animalele normo și hiperlipemice (Mosin, 1981) (13). Administrarea timp de nouă zile a L-DOPA la șoareci și cobai, a condus la scăderea concentrației de colesterol și a trigliceridelor în ser. Aceste medicamente prezintă tendințe de scădere a colesterolului și trigliceridelor în ficatul animalelor de experiență. În condițiile hiperlipemiei, după administrarea de Triton WR-1 339 la șobolani, L-DOPA determină scăderea ei, micșorează concentrația colesterolului și mai puțin a trigliceridelor serice. Administrarea de colesterol la cobai timp de 45 de zile, a condus la creșterea concentrației de colesterol și a trigliceridelor în ser și ficat. Sub acțiunea L-Dopa, se produce un efect hipolipemiant. Pentru clarificarea influenței L-DOPA asupra lipolizei, s-au făcut determinări de LDL în sîngele șobolanilor în condițiile stimulării lipolizei, prin administrarea adrenalinei sau aminofilinei. Conținutul în LDL din serul de șobolan care a primit L-DOPA s-a mărit. Lipoliza stimulată de adrenalină a fost redusă sub acțiunea L-DOPA. Rezultă că aceste substanțe administrate la om sînt însoțite de creșterea conținutului de LDL în sînge.

Sub acțiunea unor substanțe, beta adrenolitice ca acebutolol și propranolol, concentrația de colesterol total rămîne constantă în timpul unei luni de terapie (Newmann, 1977) (14). Concentrația colesterolului din HDL seric este ușor scăzută, dar nesemnificativă. Raportul între colesterolul HDL și colesterolul total scade de la 0,22 la 0,20 în timpul tratamentului, scădere care este nesemnificativă din punct de vedere statistic. Betablocanții ne-

Scanned with OKEN Scanner

selectivi se pare că scad concentrația colesterolului HDL, precum și raportul colesterolului HDL/colesterol total în timpul tratamentului de durată (Tanaka și colab., 1976); Helgeland și colab. (1978) (16), Lehtonen și colab. (1979) (17), Bielman și Lebuc (1979) (18) constată că sub acțiunea metoprololului, concentrația colesterolului HDL rămîne constantă. Nivelul colesterolului total și colesterolului HDL rămîne constant în timpul terapiei cu alfa și beta blocante (Beinard și colab., 1979) (19). După Wegener (1981) (cit. de Mosin, 1981) efectul metabolic în administrarea temporară sau de lungă durată cu propranolol (30—90 mg/zi) la persoane sănătoase și la cele cu sindrom hiperkinetic, poate determina scăderea colesterolului și a acizilor esterificați din sînge.

Sub efectul unor medicamente cu acțiune asupra receptorilor beta adrenergici, la șobolanii normolipemici apare o scădere a colesterolului liber, în timp ce fenilefrina este ineficientă. La animalele hiperlipemice, alfa-adrenoliticele cu excepția tolazolinei care este inactivă, reduc concentrația de colesterol liber (Wool-Manning și Simpson, 1977) (10).

Alte studii efectuate de Sanford și colab. (1976) (20) pe șobolani cu hipercolesterolemie provocată prin lezarea hipotalamusului și șobolani martor, au arătat că metaraminolul (alfa-adrenomimetic) și fenoxibenzamina nu acționează asupra hipercolesterolemiei. Metaraminolul sau un blocant alfa adrenergic, ca fenoxibenzamina, au un efect slab sau nici un efect asupra creșterii concentrației de colesterol seric la șobolanii cu leziuni hipotalamice, precum și asupra nivelului de colesterol la șobolanii martor. Un alt medicament beta adrenomimetic, izoproterenolul, administrat parentral precum și adrenalina, nu reușesc să modifice apariția hipercolesterolemiei prin leziunea hipotalamică. La fel injectarea intraventriculară a noradrenalinei nu produce modificări ale nivelului colesterolului seric la șobolanii normali. Rezultatele arată că augmentarea concentrației colesterolului seric se produce după lezarea nucleilor ventromediali.

Medicamentele adrenergice, administrate la șobolani normolipemici, favorizează creșterea semnificativă a concentrației de colesterol esterificat (Galton, 1971) (4). La animalele hiperlipemice, fenilefrina și izoprenalina produc scăderi marcate, iar orciprenalina, fenoterolul și tolazolina favorizează creșteri semnificative ale acestui parametru. Beta-adrenoliticele produc reduceri semnificative. Rezultă că nu se pot trage concluzii, decît numai dacă se ține seama de metabolismul lipidic al animalelor.

Kajoor și Swain (1974) (21) au arătat că alfa-adrenoliticele cu structură N-fenilpiperazinică scad concentrația de trigliceride la șobolanii normlipemici și hiperlipemici.

Alte cercetări efectuate (Bîcleșanu, 1979) (6) pe șobolani normolipemici, au arătat că izoprenalina și orciprenalina sînt fără efect, iar fenoterolul produce o scădere semnificativă a trigliceridelor serice. Show, England și colab. (1978) (22) au arătat că prin administrarea timp de 14 zile a propranololului, pindololului, atenololului și metoprololului la 17 bolnavi cu hipertensiune arterială, are loc o creștere a trigliceridelor serice iar colesterolul, glicemia și insulinemia serică nu prezintă modificări. În-concluzie, tratamentul cu beta adrenolitice în cazul hipertensivilor nu este recomandabil din punctul de ve-

Scanned with OKEN Scanner

dere al modificărilor lipidelor serice (Zacharias, 1977) (23). Acţiunea betablocanţilor la om asupra presiunii arteriale se bazează pe timpul de fibrinoliză al euglobulinelor, semnificativ mai scăzut la subiecţii hipertensivi cu activitatea reninei plasmatice scăzute, în comparaţie cu cei care au această activitate normală. Acest fapt este considerat ca un efect al hipertrigliceridemiei la pacienţii hipertensivi cu activitatea reninei plasmatice normală sau scăzută. Hipertrigliceridemia inhibă secreţia activatorului plasminogenului din patul vascular. Reiese că betablocanţii participă în patogenia aterosclerozei, nu numai din punctul de vedere al hemodinamicii dar şi asupra metabolismului lipidic (Kjerman şi colab. 1980) (24). După Sailer (citat de Mosin 1981) (13) aceste medicamente administrate pe cale intravenoasă timp de 24 de ore reduc mult nivelul trigliceridelor şi AGL-ul în sînge. Propranololul şi acidul nicotinic folosiţi în doze mici, exercită efecte sinergice asupra încetinirii eliberării de AGL plasmatic. După Carlson (1968) (25) aceşti agenţi luaţi separat sînt capabili să producă o puternică scădere a AGL-ului plasmatic, cînd sînt utilizaţi în concentraţii mari. Date recente explică modul de acţiune al celor doi agenţi şi anume că eliberarea de AGL la nivel celular ar fi mediată de stimularea adenilciclazei (Lipson, Shapur şi Proger, 1971) (26).

Alte cercetări (Bîcleşanu şi colab., 1979) (5) au arătat că la şobolanii normolipemici, medicamentele alfa-adrenolitice nu au nici un efect asupra concentraţiei de AGL, în timp ce beta-adrenomimeticele cu excepţia orciprenalinei produc o creştere marcată. Alte medicamente, ca acebutololul şi propranololul pot favoriza lipoliza, în timp ce metoprololul nu produce modificări (Newman, 1979) (14). Efectele lor asupra AGL-ului puteau fi mediate prin adrenoreceptorii $beta_1$ şi $beta_2$ care pot fi implicaţi în reglarea AGL-ului din ţesutul adipos (Harms şi colab., 1978) (27). Reducerea iniţială a concentraţiei de AGL după tratamentul cu medicamentele testate este în concordanţă cu efectul antilipolitic al agenţilor betablocanţi, care scad nivelul AGL. După 3—6 luni de terapie, apar valori asemănătoare cu cele găsite înaintea terapiei (Crawford, 1976) (28).

La şobolanii hiperlipemici, fenilefrina scade concentraţia AGL, iar tolazolina determină o creştere. Izoprenalina favorizează creşterea nivelului AGL, în timp ce fenoterolul şi orciprenalina sînt inactive. Propranololul creşte concentraţia de AGL, iar butoximina o scade, în timp ce oxprenololul nu este eficient. Rezultatele obţinute confirmă că beta-adrenomimeticele cresc concentraţia de AGL seric, beta-adrenoliticele au efecte variabile în timp ce alfa-adrenergicele sînt fără efect. Lipoliza în măsura în care este reflectată de AGL, este sub influenţa preponderentă a substanţelor beta-adrenergice.

O consecinţă a infuzării de adrenalină sau noradrenalină este mobilizarea lipidelor din ţesutul adipos, avînd drept urmare creşterea nivelului de acizi graşi liberi (AGL) din plasmă. Creşterea în sînge a cantităţii de catecolamine şi AGL stimulează agregarea trombocitelor şi apariţia aritmiilor cardiace. Infarctul miocardic ca şi moartea subită prin criză cardiacă nu pot fi puse în relaţie directă cu un proces trombotic, cu toate că participarea trombocitelor în mai multe puncte importante ale lanţului patogenetic este un fapt cunoscut (Carlson, 1970) (29). Cercetările lui Vlaicu şi colab. (1980) (30) au arătat că după administrarea de propranolol (160—240 mg/24 ore)

și oxprenolol (80—240 mg/24 ore) la pacienți cu hipertensiune arterială esențială, după o perioadă de 10 zile de tratament ambele substanțe produc o scădere semnificativă a activității reninei plasmatice, scăderea adezivității plachetare la pacienții cu nivele de peste 50% și creșterea la cei cu nivelul bazal sub 30% ($p<0,001$). După 30 de zile de tratament, adezivitatea plachetară scade, iar timpul de liză este accelerat la bolnavii care prezentau unele modificări ale timpului de liză înaintea terapiei. Acțiunea propranololului asupra agregării plachetare și a oxprenololului asupra fibrinolizei, arată că propranololul scade presiunea arterială și reduce sensibilitatea crescută la agregarea indusă de ADP și inhibă adezivitatea plachetară la colagen. Fibrinoliza este activată după administrarea propranololului și oxpranololului, dar numai la subiecții cu timpul de liză al cheagului de sînge diluat, modificat anterior. Scăderea presiunii arteriale sanguine și a adezivității plachetare concomitent cu acțiunea fibrinolizei după administrarea de propranolol și oxpranolol este importantă, întrucît în acest fel se pot elimina mai mulți factori implicați în patogenia aterosclerozei. Procesul de mobilizare lipidică este susceptibil de blocare prin acțiunea diferiților compuși de blocare adrenergică. Deși s-a observat un blocaj efectiv cu ajutorul dibenaminei, fenoxibenzaminei sau fentolaminei la șobolani, cîine și om, alți cercetători au arătat lipsa de blocaj cu fenoxibenzamină și dibenamină. Diverși autori ca Nilson, Manson și Hokfeld (1977) (31) au demonstrat inhibarea eliberării acizilor grași, produsă de adrenalină.

Love și colab. (1974) (32) au arătat că *in vivo*, diclorizoproterenolul (DCI) poate să inhibe producția de acizi grași liberi proveniță din țesut adipos supus acțiunii catecolaminelor. O blocare eficientă poate fi produsă și de compuși blocanți ai alfa-receptorilor, ca metoxamina (alfa-adrenomimetic). Love și colab. (1974) (32) demonstrează creșterea producerii de acizi grași liberi de către țesutul adipos epididimal de șobolan expus catecolaminelor, ACTH, TSH și glucagon *in vitro;* aceasta este inhibată de DCI în concentrații mai mari decît 10^{-4} M. Fenomenul probabil se datorește inhibării lipolizei. La concentrații mai scăzute ale DCI, eliberarea de AGL *in vitro* este crescută. Pe de altă parte, la om pronetalolul produce o scădere de 50% a nivelului AGL plasmatic (la doze de 4,2—5,3 mg/kg) și abolește creșterea AGL-ului ca răspuns la adrenalină.

Glicerolul liber este un parametru superior, în comparație cu concentrația de AGL, privind intensitatea gradului de lipoliză. Modificările glicerolului liber la animalele normolipemice, determinate cu substanțele adrenergice, ne arată că fenilefrina este inactivă, în timp ce tolazolina produce o scădere ca și orciprenalina; izoprenalina este ineficace, iar fenoterolul determină o creștere. Propranololul nu modifică concentrația glicerolului liber, în timp ce oxprenololul și butoxamina produc scăderi marcate (Bîcleșanu și colab., 1979) (5). La șobolanii hiperlipemici, fenilefrina produce o scădere semnificativă, tolazolina este fără efect, iar izoprenalina și orciprenalina produc scăderi semnificative. Fenoterolul este fără efect, propranololul este inactiv, iar celelalte beta-adrenolitice produc scăderea concentrației de glicerol din ser (Bîcleșanu și colab., 1979) (5).

Este de menționat că recoltarea sîngelui a fost efectuată după 18 ore de la administrarea medicamentelor, practicată pe căi diferite: intraperito-

Scanned with OKEN Scanner

neal, intramuscular sau subcutanat. Substanţele adrenergice au o acţiune de durată mai redusă, atunci cînd sînt administrate intravenos. Absorbţia substanţelor a fost astfel întîrziată. Andreev şi Kobkova (1970) (1) au arătat că administrarea intravenoasă de adrenalină (0,7—2,1 mg/kg) poate duce la creşterea de AGL chiar şi după 6—12 ore.

Din cele prezentate, rezultă că administrarea substanţelor vegetativotrope nu este indiferentă pentru nivelul lipidelor serice atît la normolipemici cît şi la hiperlipemici. Substanţele adrenergice în general, prezintă un efect mai puternic asupra lipidelor serice, de aceea se impune o prudenţă în administrarea lor în dislipidemii.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDREEV N., KOBKOVA I. — Rol katekolamine v zdarovom i bolnom organizme, *Meditsina*, Moskow 1970
2. ANICIKOV S, ISACHENCO V., NIKULKEVA N., NOVIKOVA N. — O Vlianii neirotropnykh sredsty na lipidnyi obmen i experimentalny ateroskleroz, *Cardiology*, Moskow, 1967, *8*, 9, 42—45
3. FINAGIN L. — Vlianii karbocholina i adrenalina na biosintez kholesterin i pechini krya, *Biiull. Eksper.Biol.*, 1970, *69*, 3, 72—74
4. GALTON D. — The human adipose cell a model for errors in metabolic regulation, 1971.
5. BICLEŞANU A., CUPARENCU B., BOHM B, CARPEN E., VINCZE J. — Effects of some autonomic drugs on serum lipids levels in normolipidemic and Trition WR-1 339 treated rats, *Aggressologie*, Paris, 1979, *20*, 1, 19—30.
6. BICLEŞANU A. — Efectele unor medicamente vegetative asupra aterosclerozei experimentale, Teză de doctorat, IMF Cluj-Napoca, 1979.
7. CUPARENCU B., TICŞA I., SAFTA L., ROSENBERG A., MOCAN R. — *Cor.Vaso*, 1969, *11*, 112.
8. MINCU I., HÂNCU N. — Lipidologie clinică. Dislipidemiile, Edit. Medicală, Bucureşti, 1976.
9. GURIN V. — Kholinergicheskie mechanismy reguliatsi obmena swovodnykh kislo, *Uspehi.Fiziol.Nauc.* 1974, *5*, 1, 126—142.
10. WOOL-MANNING H., SIMPSON F. — Beta blockers and lipid metabolism, *Br. Med.J.*, 1977, 2, 705.
11. ZISKO A. — Vlianie adrenalina i noradrenalina na rasvitie eksperimentalnogo atherosklerose adrenalina i noradrenalina, Nauka, Moskow, 1965, p. 206—216
12. GARATTINI A., BIZZI J. — Drugs affecting lipolysis, *Arch.Pharmakol.*, 1971, *269*, 2—4, 372.
13. MOSIN I. — Influenţa L-Dopa asupra unor indicatori ai metabolismului lipidic la animalele experimentale, Inst.St.Stud.Med.Exp. A.M.N., Leningrad, 1980, *27/2*.
14. NEWMANN R. — Comparison on the antilipolytic effect of metoprolol, acebutolol and propranolol in men, Br. Med. J., 1979, 2, 601.
15. TANAKA J., NSAKAGUCHI S., NIIMURA T., KANEHISA T. — Effect of chronic administration of propranolol on lipoprotein composition, *Metabolism*, 1976, *2*, 1071.
16. HELGELAND A., HJERMANN I., LEREN D., ENGER S., HOLME I. — High density lipoprotein cholesterol and antihypertensive drugs, *Br.Med.J.*, 1978, *2*, 403.
17. LEHTONEN A., VIIKARI J. — Long term effect of sotalol on serum lipids, *Clin. Science*, 1979, *57*, 405.
18. BIELMAN N., LEBUC C. — Effects of metoprolol and propranolol on lipid metabolism, *Int.J.Clin.* 1979, *17/9*, 348—383.

Scanned with OKEN Scanner

19. BEINART J., CRAMP D., PEARSON R., HASARD C. — The effect of metoprolol on plasma lipids, *Med.J.*, 1979, *55/648*, 709—711.
20. SANFORD C., MEYER P., STEPHEN R., ROBERTA D. — Neurogenic hipercholesterolemia influence of autonomic drugs, *Aterosclerosis*, 1977, *24*, 189—198.
21. KAJOOR N., SWAIN N. — Effect of alpha adrenergic bloking agents on blood cholesterol, triglycerides and liver cholesterol in rat, *Indian.J.Exp.Biol.*, 1974, *12*, 4, 324.
22. SHOW J., ENGLAND J. HUA J. — Beta blockers and plasma triglycerides, *Br.Med.J.*, 1978, *1*, 986.
23. ZACHARIAS F. — Atenolol compared with other beta blocking agents, *Proc.R.SOC. MED.*, 1976, *70*.
24. KJERMAN J., LUND I., LARSEN P. — Effect of propranolol and plasmin on blood lipids, *Lancet*, 1980, *8*, 184, 4—6.
25. CARLSON L. — *Acta Med.Scand.*, 1968, *167*, 399
26. LIPSON J., SHAPUR N., PROGER S. — Synergistic effect of propranolol and nicotinic acid on the inhibitors and plasma free fatty acid release in the dog, *Circul.Res.*, 1971, *28*.
27. HARMS H., COOREN L., SPOELSTRA A., HESSE C., VERSCHOOR L. — Blockade of isoprenaline induced chance in plasme free fatty acids, immuno reactie insulin levels and plasma renin activity in health human subjects by propranolol, pindolol, practolol, atenolol, metoprolol and acebutolol, *Br.J.Clin.Pharm.*, 1978, *5*, 19.
28. CRAWFORD T. — Beta adrenoreceptor blocking agents. Letter to medical practitioners, 1976.
29. CARLSON L. — Pharmacologic control on free fatty acid mobilization and plasma triglyceride transport, *Atherosclerosis*, 1970, *1*, 516—521.
30. VLAICU R., UZA G., MARCUŞ I., VOINESCU I. — The effect of some beta blocking drugs on plasma renin activity plateled adhesyveness and dilute blood clot lysis time in patients withs essential arterial hypertension, *Rev.Roum.Med.Int.*, 1980, *18*, 3, 247—251.
31. NILSSON A., MANSON V., HOKFELT I. — Beta blockers and lipid metabolism, *Br.Med.J.*, 1977, *2*, 126.
32. LOVE R., MORGANROTH I., RIFKIND B. — Treatment of hyperlipidemie, *N.Eng. J.Med.*, 1974, *290*, 1 295.

Scanned with OKEN Scanner

III. DATE CLINICE ASUPRA MEDICAȚIEI ANTIATEROSCLEROTICE

III.1. MEDICAȚIA HIPOLIPIDEMIANTĂ HIPOLIPOPROTEINEMIANTĂ

III. 1.1. BREVIAR DE BIOCHIMIE

Colesterolul și trigliceridele sînt transportate în sînge sub formă de lipoproteine. O macromoleculă lipoproteinică este formată din două părți (1—4):

— Partea „transportată" sau „sarcina de transport", reprezentată de acizii grași esterificați sub formă de trigliceride și esterii de colesterol, dispusă în „centrul" moleculei.

— „Transportorul" sau „partea structurală" formată de apoproteine, fosfolipide și colesterol liber care învelesc partea centrală. În felul acesta sarcina de transport deși este formată din lipide apolare, hidrofobe, devine practic „solubilizată" de învelișul polar, hidrofil.

În funcție de compoziția lipidică, apoproteinică, densitate și mișcare electroforetică, s-au izolat cinci clase majore lipoproteinice: chilomicronii, VLDL, LDL, IDL și HDL (Tabel 3.I). Clasificarea și principalele funcții ale apoproteinelor sînt redate în tabelul 3.II.

În metabolismul lipoproteinelor se cunosc mai multe etape (1,4—16):

— Sinteza și secreția lipoproteinelor „native": chilomicronii (în intestin), VLDL în ficat și intestin, HDL în intestin și ficat, LDL în ficat.

— Formarea lipoproteinelor „mature" (chilomicronii, VLDL, HDL) în urma schimburilor nonenzimatice de apoproteine și lipide ce au loc între diferite lipoproteine.

— Catabolismul „în cascadă" al chilomicronilor și VLDL „mature" prin acțiunea LPL, în timpul cărora se formează IDL*, „restul" chilomicronic și

* IDL sînt considerate sinonime cu beta VLDL sau „resturile" VLDL, dar asupra acestor termeni nu există încă un consens.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 3.I

Clasificarea şi principalele caracteristici fizico-chimice şi metabolice ale lipoproteinelor

Clasa lipoproteinică		*Mărime (Å)*	*Densitate (g/ml)*	*Mobilitate electroforetică*	*Lipide*				*Proteine*	*Apoproteine*	
					TG	*EC*	*CL*	*FL*		*Majore*	*Minore*
Chilo		800—5000	0,93	Spot	86	3	2	7	2	A—I, IV; B; C I, III; E	A II; C II
VLDL		300—800	0,94 —1,006	Prebeta	55	12	7	18	8	B; E; C I, II, III	A I, II, IV
IDL		250—350	1,006—1,019	Beta largă	23	29	9	19	19	B; E;, C II, III	C I
LDL		216	1,019—1,063	Beta	6	42	8	22	22	B	C II, III; E
HDL		50—150	1,063—1,21	Alfa	25	28	4	29	50	A I, II; E	C I, II, III; D; F
Subclase	HDL_1	150	1,063 1,125	$Alfa_2$ Precipită	HDL — E^0: HDL tipice (HDL 2 + 3) fără apo E 90—95% din HDL plasmatice (30% EC)						
	HDL_2	100	1,063 1,125	$Alfa_1$	HDL — E^+: corespund parţial cu HDL_1 la subiecţi normali şi cu HDL la cei alimentaţi hiperlipidic — hipercolesterolic; 5—10% din HDL; conţin apo E şi 50% EC						
	HDL_3	75	1,125— 1,210	$Alfa_1$							

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.II

Clasificarea şi principalele proprietăţi ale apoproteinelor

Apoproteina	*Concentraţia plasmatică mg/dl*	*Funcţii ; aspecte metabolice*
A I	100—150	Proteină structurală în HDL, Cofactor al LCAT (Activator)
A II	30—50	Proteină structurală în HDL
A IV	15	
B—100	80—100	Sintetizată în ficat Formare şi transport VLDL Legare LDL de receptorii apo B—E
B—48		Sintetizată în intestin Rol în formarea CHILO
C I	10	Cofactor LCAT (activator)
C II	3—8	Cofactor LPL (activator)
C III 0, 1, 2	8—15	Inhibă catabolismul LP ce conţin APO E
D	10	Rol în esterificarea colesterolului şi transferul EC
E: E 4 E 3 E 2	3—5	Recunoaştere şi legarea LP pe receptorii apo B 100—E şi receptorii apo E (ficat) Inhibă LPL în ţesut adipos

LDL. Acestea vor fi catabolizate mai departe în ficat sau în ţesuturile extrahepatice.

În cadrul acestor etape *sarcinile majore de transport lipidic* sînt realizate astfel:

— Chilomicronii formaţi în intestin transportă trigliceridele şi colesterol exogen.

— VLDL sintetizate în ficat transportă colesterol şi trigliceride endogene.

— LDL are rol de „rezervor" plasmatic al esterilor de colesterol, fiind principalul donator al acestui sterol spre ţesuturile extrahepatice, deci şi pentru artere.

— HDL transportă colesterolul de la ţesuturi spre ficat, participînd şi la esterificarea sa prin LCAT.

Dinamica acizilor graşi, trigliceridelor şi colesterolului în organismul uman este următoarea (Fig. 3.1.) 1, 3, 45):

Acizii graşi care provin din hidroliza trigliceridelor din VLDL şi chilomicroni sub acţiunea LPL, pătrund în adipocite (unde se depozitează ca trigliceride) şi muşchi (unde sînt oxidaţi în scop energogen). Mobilizarea acizilor graşi din trigliceridele adipocitare se face prin lipoliză, adică hidroliza acestora sub influenţa unui sistem lipolitic hormonodependent

Scanned with OKEN Scanner

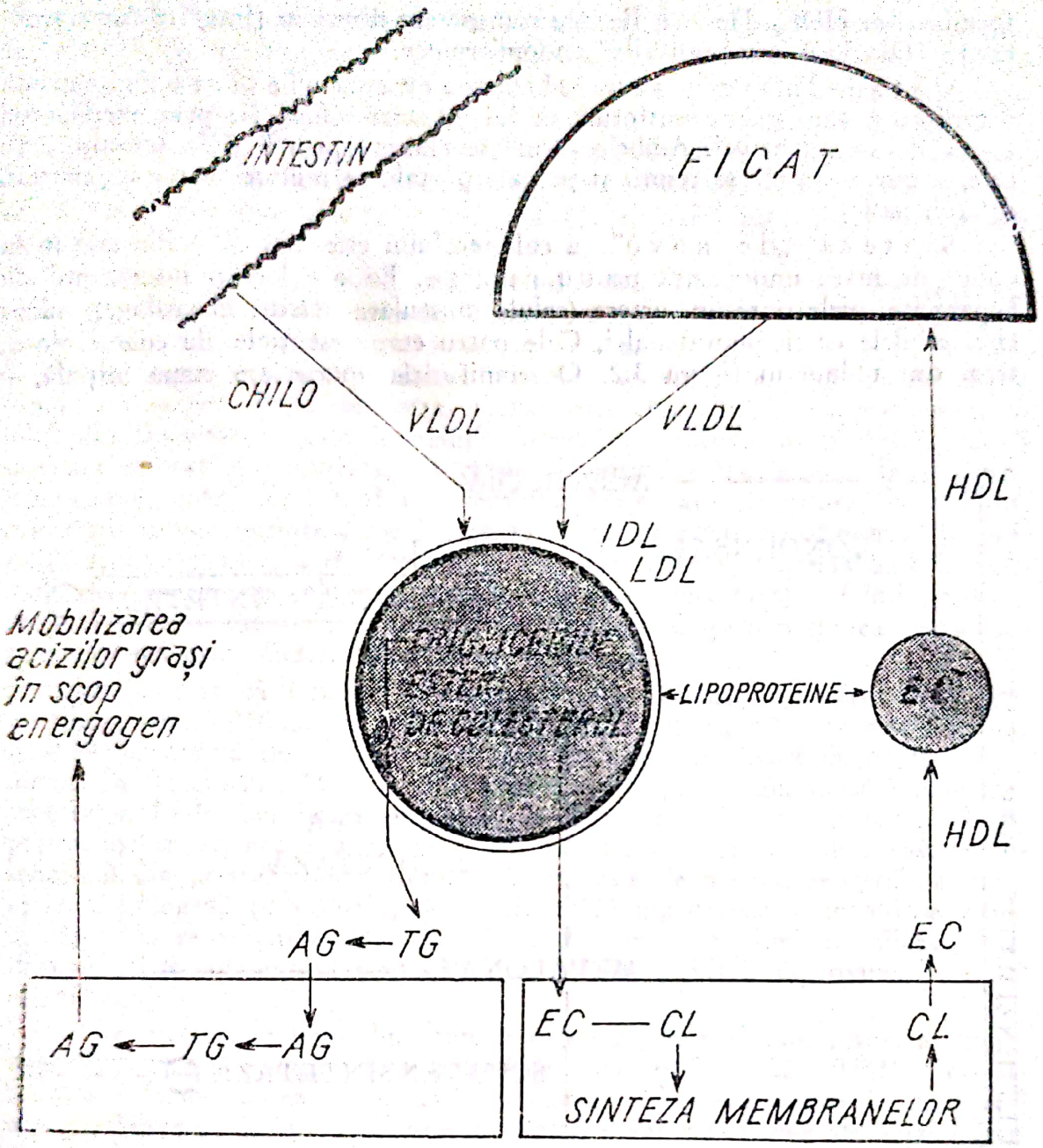


Fig. 3—1 **Transportul lipidelor în sînge.**

dar independent de LPL. Acizii graşi eliberaţi în plasmă, circulă legaţi de albumină fiind denumiţi acizi graşi liberi (AGL). Ei se îndreaptă în special spre ficat unde servesc la sinteza *lipidelor sau la gluconeogeneză, în funcţie de necesităţi* sînt utilizaţi de muşchi în scop energogen.

Esterii de colesterol donaţi ţesuturilor extrahepatice provin în special din LDL. Colesterolul este necesar celulelor deoarece participă la structura şi funcţionalitatea membranelor. Din celule colesterolul este eliberat sub formă liberă, este acceptat pe HDL_3 unde este esterificat prin LCAT,

formîndu-se HDL_2. De aici, fie este transportat direct în ficat, fie este transferat pe IDL, LDL sau „resturile" chilomicronice.

Catabolismul sau eliberarea colesterolului din organism se face prin transformarea lui în acizi biliari fie prin excreție sub formă de steroli neutri. Ambele forme se elimină prin bilă în intestin și fecale, o parte din ele se resorb și pe cale portală se reîntorc în ficat (circuitul enterohepatic).

Sinteza „de novo" a colesterolului este una din căile sale metabolice de mare importanță pentru patologie. Ea are loc în microzomii din hepatocite, piele, intestin, artere (celule musculare netede, macrofage), adipocite, celulele corticosuprarenalei. Cele patru etape esențiale ale colesterolosintezei sînt redate în figura 3.2. O semnificație aparte are etapa inițială, în

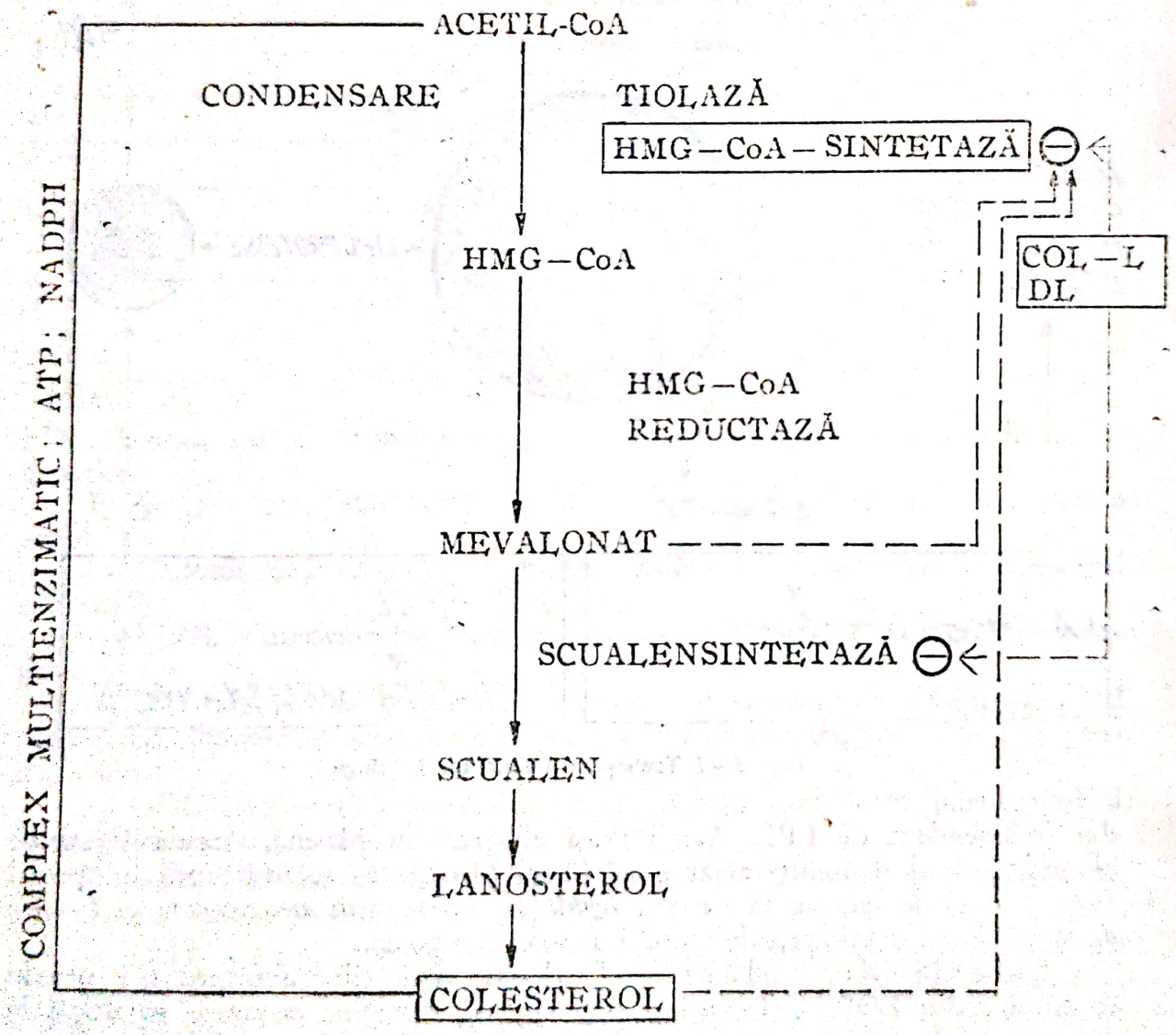


Fig. 3—2 Sinteza colesterolului și principalele mecanisme reglatoare (4—12).

Scanned with OKEN Scanner

care acetil-CoA se condensează sub acţiunea HMG-CoA sintetazei, formîndu-se HMG-CoA; aceasta se reduce cu ajutorul HMG-CoA-reductazei, rezultînd mevalonatul. În colesterolosinteză, în afara HMG-CoA reductazei care are rol de „enzimă reglatoare cheie", intervine un complex multienzimatic, ATP şi NADPH. Enzima cheie este inhibată de către colesterolul intracelular (ca produs final), dar mai ales de către colesterolul din LDL care suprimă concomitent şi sinteza scualenului (prin inhibiţia scualensintetazei) (4—12).

În fiecare celulă *pool*-ul colesterolului liber este format din secvenţă *input* şi *output*. Prima cuprinde captarea colesterolului din lipoproteine şi sinteza intracelulară. Cea de a doua este formată din utilizarea colesterolului la sinteza membranelor şi părăsirea celulelor. În stare de echilibru metabolic *input* = *output*. Dacă secvenţa *output* este constantă, captarea colesterolului din lipoproteine este în relaţie inversă cu sinteza intracelulară. Dacă secvenţa *output* se amplifică, va creşte şi sinteza intracelulară. În eventualitatea unui *input* crescut al colesterolului liber care nu poate fi echilibrat printr-un *output* amplificat, se formează tranzitor esteri de colesterol, în prezenţa acizilor graşi şi a enzimei ACAT. Unele celule sînt specializate în acumularea esterilor de colesterol (c.m.n., celulele fagocitare). Cînd secvenţa *output* > *input* esterii de colesterol se hidrolizează prin acţiunea lipazei lizozomale sau prin colesterolesteraza nonlizozomală.

S-a calculat că ficatul sintetizează zilnic 900 mg colesterol, care este distribuit astfel: 250 mg se transformă în acizi biliari, 500 mg este eliminat în bilă sub formă de steroli neutri, iar 100 mg este distribuit pentru tegumente. În fiecare zi 1 500 mg colesterol este îndepărtat din plasmă prin metabolismul LDL. Cantitatea de colesterol secretată de ficat sub formă de lipoproteine se estimează a fi de 1 300 mg. La nivelul ficatului, soseşte colesterolul din „restul chilomicronic". Acesta este de origine exogenă (alimentară) şi endogenă (intestinală). Din cele 1 000 mg colesterol introduse zilnic în organism se absoarbe doar 30—50%, iar restul se elimină. Ficatul mai dispune şi de colesterolul sosit aici prin VLDL şi HDL (aproximativ 1 300 mg/zi) (1,5).

Alimentaţia este unul din factorii reglatori cei mai importanţi ai metabolismului colesterolului. Dieta bogată în colesterol inhibă HMG-CoA-reductaza şi scade sinteza hepatică de colesterol. O dietă săracă în colesterol are efect invers. Creşterea eliminării colesterolului sub formă de acizi biliari sau steroli neutri stimulează sinteza sa hepatică (1,5).

Principalele etape ale metabolismului lipoproteinic sînt redate în figura 3.3. Din analiza acestei scheme rezultă următoarele (7—14):

Lipoproteinele „native" şi „mature" provin fie din ficat, fie din intestin.

Catabolizarea lor se face „în cascadă" rezultînd restul VLDL, „restul chilo" (IDL) şi LDL.

IDL sînt catabolizate în ficat, iar LDL în ficat şi ţesuturile extrahepatice.

Etapele metabolismului lipoproteinic sînt puternic marcate de: apoproteine, enzime şi receptori.

Scanned with OKEN Scanner

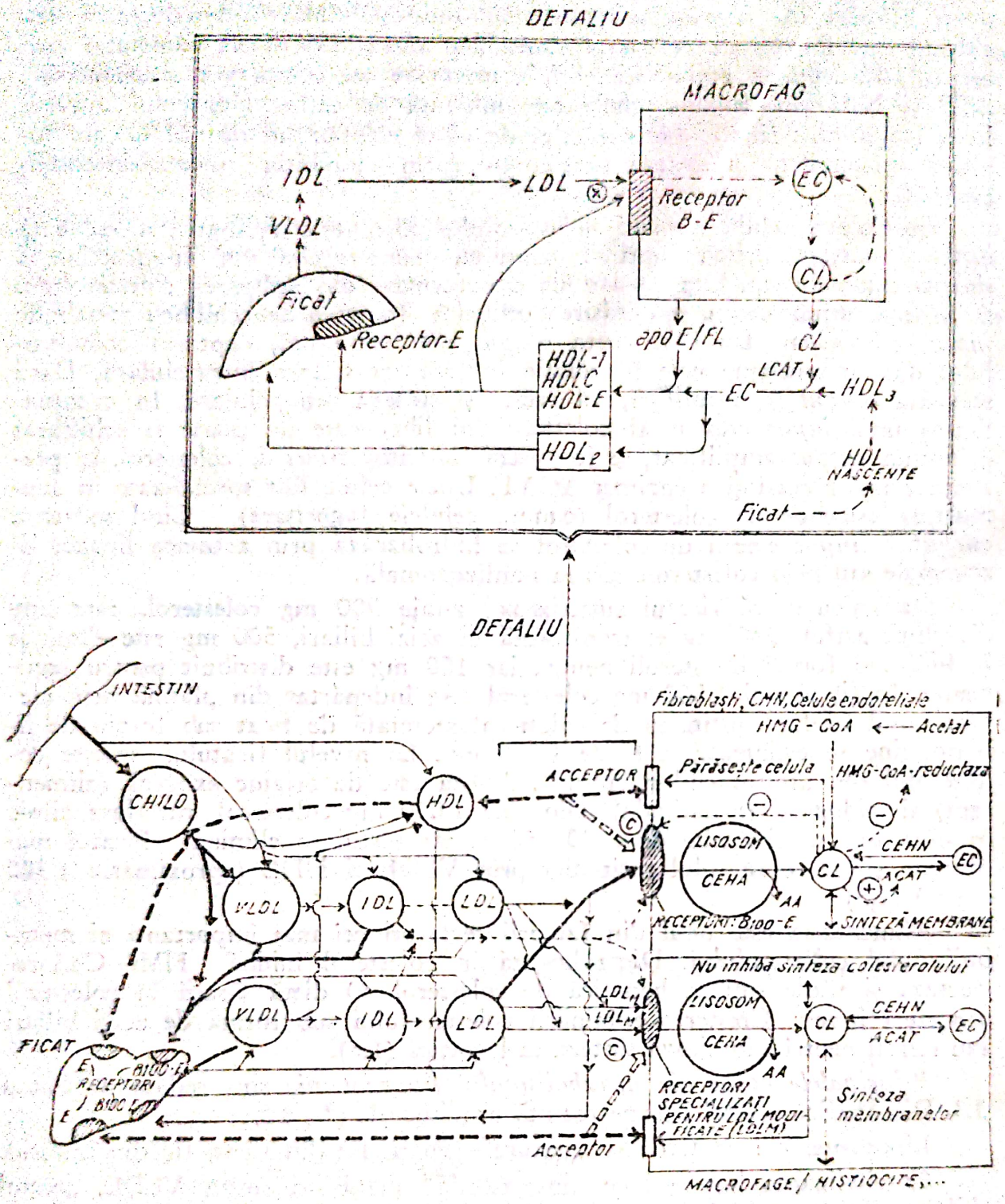


Fig. 3—3 Metabolismul lipoproteinelor (7—14).
1—c: competiție; 2—LDLM: LDL modificate; 3—CEHA: colesterol-esterhidrolaza acidă; 4—CEHN: colesterol-esterhidrolaza neutră; 5—AA: acizi aminați; 6—CL: colesterol liber; 7—EC: ester de colesterol.

Scanned with OKEN Scanner

Apoproteinele au rol structural și funcțional, ultimul fiind legat de inhibarea enzimelor și afinitatea pentru receptori (tabel 3.II). Receptorii apoproteinici sau lipoproteinici sînt glicoproteine sintetizate de celulă, dispuse în locuri speciale pe membrana plasmatică a acesteia și sînt specializați în recunoașterea anumitor apoproteine din lipoproteine. În tabelul 3.III sînt redați receptorii izolați la om și rolul lor în

Tabelul 3.III

Receptorii apoproteinici umani

Localizarea receptorilor	*Specificitatea pentru :*
I. *Hepatocit*	
Receptori B 100—E	IDLH ; LDLH ; VLDL H IDLI ; LDLI ; HDLC* ; beta-VLDL**
Receptori E	HDLC* IDLI ; IDLH Beta-VLDL**
II. *Celule non-reticuloendoteliale*	
1. Fibroblaști Receptori E Receptori B 100—E	Beta-VLDL**
2. Celule musculare netede, limfocite circulante, limfocite maligne, celule andrenocorticale — Receptori B 100—E	IDLH ; LDLH ; VLDLH ; IDLI ; LDLI ; HDLC* Beta-VLDL**
3. Celule endoteliale (artere) — Receptori B 100—E — Receptori E	HDLC* IDLI IDLH Beta-VLDL**
III. *Celulele sistemului macrofagic* (histiocite, macrofage, celule Kupffer, tendoane, splină, măduvă osoasă, ficat, artere)	LIPOPROTEINE cu d < 1,006 g/ml LIPOPROTEINE „Beta-VLDL-*like* LDL acetilate LDL glicozilate (?)
1. Receptori beta-VLDL (B_{100}—E)	LDL (complexate cu
2. Receptori LDL modificate chimic	glicozaminoglicani sau anticorpi anti LDL)
3. Receptori LDL naturali (B_{100}—E)	LDL anionice (+malodialdehidă)

* Lipoproteine antiaterogene ce apar după alimentația hiperlipidică-hiperlipoproteinimiantă ; au rol de a transporta colesterolul de la țesuturi spre ficat.

** Lipoproteine aterogene ce apar după alimentația hiperlipidică hipercolesterolemiantă ; au rol de donator de colesterol celular.

Scanned with OKEN Scanner

metabolismul lipoproteinic normal şi patologic. Este lesne de dedus că funcţionalitatea receptorilor, strîns legată de calitatea şi cantitatea apoproteinelor A şi E, decide *clearance*-ul plasmatic al lipoproteinelor (3,4). Deşi există o permanentă sinteză şi un permanent catabolism al apoproteinelor, organismul le economiseşte. În acest scop ele sînt transferate de pe o lipoproteină pe alta. La acest schimb participă colesterolul şi fosfolipidele. În fig. 3.4. redăm

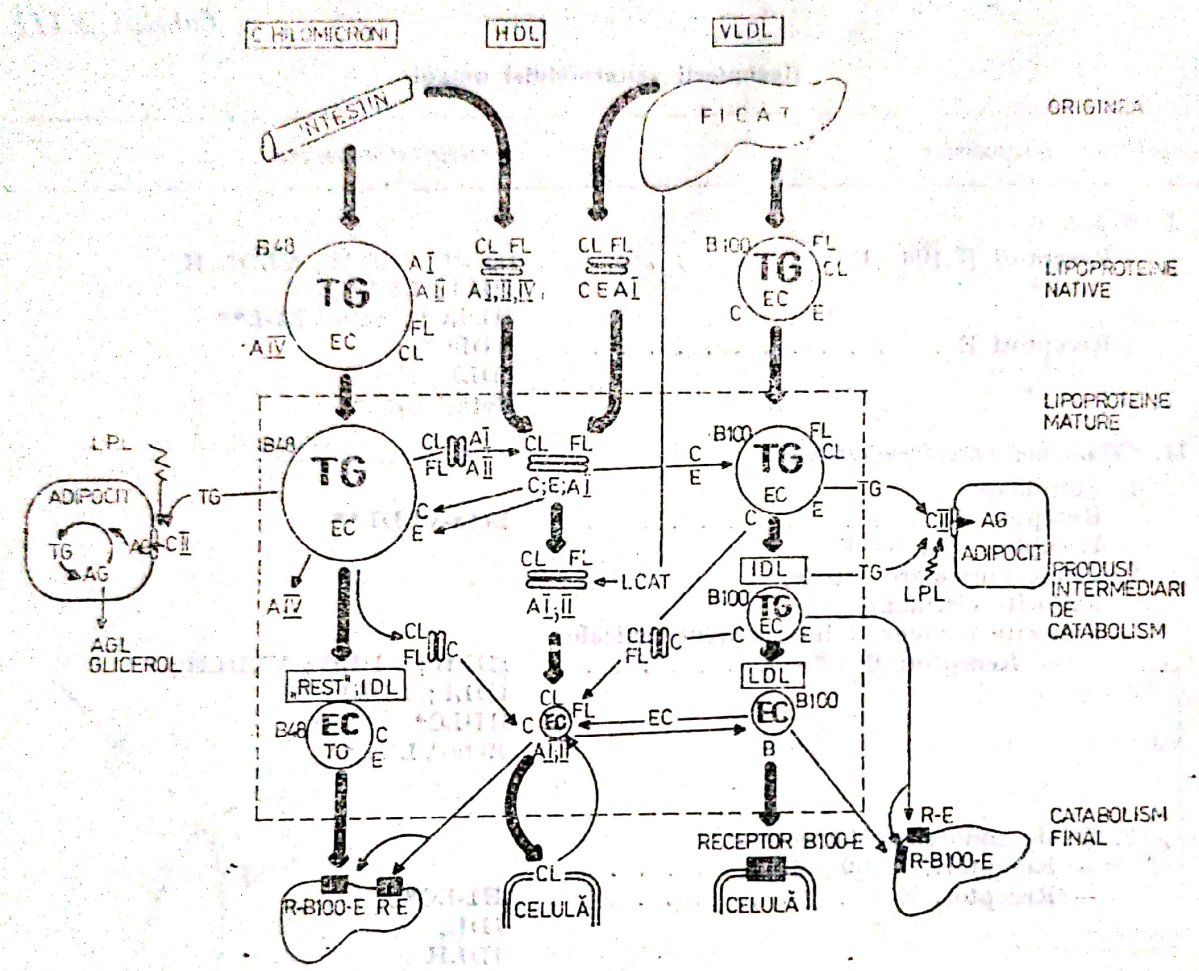


Fig. 3—4 Schimburile apoproteinice (3, 4).

schimburile principale de apoproteine şi lipide care se efectuează între lipoproteine în timpul transportului lor. Exemplul cel mai convingător este transferul apo C_{II} de pe HDL pe chilomicroni şi VLDL, unde în momentul contactului cu LPL va activa enzime, ceea ce declanşează „cascada" hidrolizei trigliceridelor. Pe măsură ce chilomicronii şi VLDL îşi reduc volumul prin pierderea trigliceridelor din „centru", apo C_{II} se reîntoarce pe HDL (2, 8, 9, 15).

Sistemul enzimatic răspunzător de metabolismul lipoproteinelor este reprezentat de: LPL, lipaza endotelială hepatică şi LCAT (1,4—8).

LPL este sintetizată şi secretată la nivelul endoteliului capilar ubicuitar, dar cu deosebire în ţesutul adipos musculatura scheletului şi miocard. Enzima

produce hidroliza trigliridelor din „centrul" chilomicronilor, VLDL şi IDL, de care se fixează cu ajutorul unor receptori. Activarea ei se face de către apo C_{II}. Acizii graşi rezultaţi din hidroliză pătrund în celule (20).

LCAT este sintetizată de către hepatocite, fiind secretată împreună cu HDL. La nivelul HDL_3 se esterifică colesterolul în prezenţa lecitinei şi a apo A_I, conform reacţiei colesterol + lecitină = ester de colesterol + lizolecitină. Prin acumularea esterilor de colesterol şi pierderea lecitinei de pe suprafaţa lor, HDL_3 se transformă în HDL_2. Procesul de esterificare al colesterolului este mult mai complex. În plasmă are loc un permanent schimb al colesterolului. Pe de o parte HDL_3 primeşte colesterol liber de la celulele extrahepatice, de pe chilomicroni şi VLDL. Pe de altă parte colesterolul esterificat de pe HDL_2 se retransferă pe IDL şi LDL. Acest transfer se face cu ajutorul „proteinei de schimb a esterilor de colesterol", identică cu apoproteina *D*. După ce pierde esterii de colesterol HDL_2 se transformă în HDL_3.

Lipaza endotelială hepatică este sintetizată în hepatocite. Are acţiune fosfolipazică, intervenind în metabolismul IDL şi LDL_2. O parte din IDL se transformă în LDL, iar o parte se catabolizează în hepatocit. Majoritatea autorilor susţin că LDL provin din catabolizarea „în cascadă" a VLDL, deşi este posibilă şi originea din alte surse (10).

Unul din cele mai importante aspecte ale metabolismului lipoproteinelor este *catabolismul LDL* care se efectuează pe două căi: a) calea receptorilor naturali şi b) calea receptorilor modificaţi sau calea sistemului macrofagic (4—9) (fig. 3.3.).

a) Calea receptorilor naturali

LDL sînt recunoscute de receptorii B_{100} — E din celulele non macrofagice extrahepatice şi hepatice şi sînt încorporate prin endocitoză în celule. Aici sînt supuse acţiunii enzimelor lizozomale care le desfac în colesterol liber şi aminoacizi. Colesterolul liber exercită trei acţiuni: inhibă sinteza intracelulară de colesterol, stimulează ACAT — esteraza care produce esteri de colesterol care se depozitează şi inhibă sinteza de noi receptori B_{100} — E. În felul acesta se limitează captarea de noi molecule de LDL. Colesterolul liber participă la sinteza membranelor celulare. Surplusul de colesterol intracelular sau cel rezultat din degradarea celulelor părăseşte celula sub formă liberă, fixîndu-se pe un „acceptor" care este HDL_3. Aşa cum am arătat anterior, în acest transfer are un rol şi apo-D. La nivelul HDL_3, colesterolul se esterifică şi este transportat în ficat, fie sub formă de HDL_2, fie prin IDL şi LDL unde se retransferă. La nivelul ficatului LDL se catabolizează conform aceleiaşi scheme. Colesterolul liber rezultat se elimină prin bilă sub formă de steroli neutri sau acizi biliari, în care se transformă în prealabil.

b) Calea sistemului macrofagic (receptori modificaţi) (62)

Celulele sistemului macrofagic posedă receptori identici cu cei descrişi anterior dar care au un grad redus de funcţionalitate. La acest nivel se găseşe însă un număr crescut de receptori capabili să lege şi să încorporeze LDL

Scanned with OKEN Scanner

modificate chimic: prin acetilare, complexate cu dextran sau combinate cu malondialdehidă. Liniile metabolice intracelulare sînt identice cu cele descrise anterior. Deosebirea constă în faptul că în macrofage nu există cele trei *feedback*-uri negative aşa încît colesterolul liber intracelular nu inhibă sinteza *de novo* a colesterolului şi nici sinteza receptorilor LDL. Ca urmare, captarea LDL se face nelimitat, în funcţie de concentraţia lor extracelulară. Mobilizarea colesterolului din macrofage se face prin aceleaşi mecanisme ca cele descrise anterior. Se adaugă faptul că macrofagele încărcate cu colesterol secretă apo-E care va fi încorporată alături de colesterol în HDL_3. Se formează astfel HDL_c, unitate biochimică cu rol în transportul colesterolului spre ficat. În momentul în care aportul HDL este crescut sau mobilizarea este deficitară, în macrofage se acumulează o cantitate crescută de esteri de colesterol. Aceştia vor transforma macrofagul în celulă spumoasă care constituie elementul histopatologic fundamental al xantoamelor şi al leziunilor ateroscleroticе. Nu se ştie încă în ce măsură LDL modificate chimic apar *in vivo* în condiţii normale şi patologice. Malondialdehida se produce în cursul agregării trombocitare şi este posibil ca în acel moment să modifice şi LDL. Precizăm că LDL glicolizate (1—2% din LDL circulante în condiţii normale) nu se metabolizează pe această cale, ci prin intermediul receptorilor LDL naturali.

Cinetica lipoproteinelor este diferenţiată în funcţie de sarcinile de transport (1, 4). La bărbatul de 70 kg absorbţia acizilor graşi variază în funcţie de aport, între 0,300 g/zi, iar a colesterolului între 0,1—0,5 g/zi. Fluxul AGL proveniţi din lipoliza trigliceridelor adipocitare este de 9 g/zi, din care 1/3 sînt distribuiţi ficatului pentru a fi convertiţi în parte în TG-VLDL. AGL proveniţi din hidroliza TG — chilomicronilor sînt în cantitate de 70 g/zi. Fluxul zilnic de AGL spre ficat este un factor reglator esenţial al sintezei şi secreţiei VLDL care variază între 15—100 g/zi. Rata sintezei apo B_{100} hepatice este de 1 g/zi, iar a apo B_{48} intestinale de 0,2 g la 100 g lipide absorbite.

Clearance-ul lipoproteinelor bogate în trigliceride este direct proporţional cu mărimea particulelor: cîteva minute în cazul chilomicronilor şi 4—6 ore în cazul VLDL. Datele se referă la delipidizări. Apo B se conservă, trecînd în IDL şi apoi în LDL. Pentru fiecare particulă de VLDL se formează o particulă de LDL care în continuare se catabolizează mai lent (cîteva zile).

Cinetica cantitativă a LDL se prezintă astfel: la o colesterolemie de 120 mg/dl, 45% din LDL plasmatice sînt catabolizate zilnic, ceea ce la un bărbat de 70 kg înseamnă 1 500 mg din care 1 100 sînt esterii de colesterol, 2/3 din totalul LDL sînt catabolizate zilnic pe calea receptorilor B_{100} — E (1 000 mg colesterol/zi) şi 1/3 pe calea receptorilor din celulele sistemului reticuloendotelial. Captarea şi catabolismul LDL prin calea receptorilor B_{100} — E este limitată de creşterea colesterolului intracelular care inhibă sinteza de noi receptori B_{100} — E. Fenomenul nu este valabil în cadrul macrofagelor şi al altor celule din sistemul reticuloendotelial. Aici colesterolul intracelular nu inhibă nici sinteza receptorilor specializaţi pentru captarea LDL modificată şi nici sinteza intracelulară *de novo* a colesterolului. În consecinţă în acest tip de celule acumularea LDL şi deci a colesterolului este practic nelimitată.

Scanned with OKEN Scanner

Așa se explică formarea xantoamelor și a celulelor spumoase în peretele arterial.

În cazul HDL datele cinetice sînt următoarele: apo A_I și A_{II} sînt transportate în cantitate de 1 000 mg/zi ceea ce corespunde la 275 mg esteri de colesterol. LCAT produce zilnic în HDL_3 1 400—2 200 mg esteri de colesterol, din care 1 100 sînt transferați direct în LDL, iar restul sînt transportați în ficat, direct sau prin IDL.

III.1.2. NOSOLOGIA HIPERLIPIDEMIILOR ȘI PRINCIPALELE MECANISME PATOGENETICE

A. Nosologia hiperlipidemiilor

Hiperlipidemiile (HL) se definesc prin creșterea lipidelor plasmatice: hipercolesterolemie și/sau hipertrigliceridemie. Hiperlipoproteinemiile (HLP) definesc creșterea concentrației plasmatice a lipoproteinelor — forma de transport a lipidelor în sînge. HLP se diferențiază, conform recomandărilor OMS, bazate pe clasificarea inițială a lui Fredrickson, în următoarele tipuri: tipul I (chilomicronemie bazală), tipul II A (hiper LDL), tipul II B (hiper LDL + + hiper VLDL), tipul III (hiper IDL), tipul IV (hiper VLDL), tipul V (chilomicronemie bazală + hiper VLDL). Pentru hiper HDL s-a propus ulterior etichetarea ca tip VI (1—4). Aceste tipuri nu reprezintă o boală, ci doar notarea prescurtată a modificărilor lipoproteinice plasmatice.

În scop practic, HLP se clasifică conform unei sistematizări recente (17) — în hipercolesterolemii și hipertrigliceridemii clinice.

Hipercolesterolemia (HCol) clinică se definește prin concentrația colesterolului sau mai precis a LDL în plasmă peste nivelul a 95 percentile (tabel 3.IV).

Tabelul 3.IV.A

Vîrsta (ani)	*Bărbați*				*Femei*			
	COL	*TG*	*COL LDL*	*COL HDL*	*COL*	*TG*	*COL LDL*	*COL— HDL*
5—9	189	85	129	74	197	126	140	70
10—14	202	111	132	74	205	120	136	70
15—19	191	143	130	63	207	126	137	74
20—24	212	165	147	63	237	168	159	79
25—29	234	204	165	63	231	159	164	83
30—34	258	253	185	63	228	163	156	77
35—39	267	316	189	62	249	205	172	82
40—44	260	318	186	67	259	191	174	88
45—49	275	318	202	64	268	223	186	87
50—54	274	313	197	63	281	223	201	91
55—59	280	261	203	71	294	279	210	91
60—64	287	240	210	74	300	256	224	92
65—69	288	256	210	78	291	260	221	98
70 +	265	239	186	75	280	289	206	92

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.IV.B

Parametrul	*Valorile la care ATG este minimă*
Colesterolemie (mg/dl)	180(160—200)
Trigliceridemie (mg/dl)	160(140—180)
	Valorile la care apare riscul ATG
Col HDL (mg/dl)	<30
Colesterolemia/ /Col HDL	<5

Hipertrigliceridemia (HTG) clinică se definește prin creșterea concentrației plasmatice a trigliceridelor peste nivelul a 95 percentile (17) (tabel 3.IV).

Atît HCol cît și HTG sînt formate din entități etiopatogenetice distincte cu forme corespunzătoare de HLP, redate în tabelul 3.V. Același tip de HLP este redat în mai multe forme etiopatogenetice de boală.

Tabelul 3.V

Clasificarea hiperlipidemiilor-hiperlipoproteinemiilor (27)

I. Hipercolesterolemii clinice
1. Alimentare, inclusiv obezitatea: HLP tip II A, II B.
2. Primare (Genetice):
   A. Hipercolesterolemia poligenică: HLP tip II A
   B. Hipercolesterolemia familială (monogenică): HLP tip II A
   C. Hipercolesterolemia familială combinată: HLP tip II A, B
3. Secundare* (asociate secundar)**: HLP tip II A
   Hipotiroidism. Sindrom nefrotic. Steroidogene
   Anorexia nervoasă. Porfiria acută intermitentă
   Disproteinemii. Colestază. Tratament cu tiazidice

II. Hipertrigliceridemii clinice
1. Alimentare, inclusiv obezitatea: HLP tip IV, II B
2. Primare (Genetice):
   A. HTG cu HLP tip IV
      a. Hiperlipidemia familială combinată: HLP tip IV II A, II B
      b. HTG familială endogenă
   B. HTG cu HLP tip V moderat
   C. Chilomicronemie severă
      a. HLP tip I: deficit familial de LPL
                    deficit familial de apo C II
      b. HLP tip V

* Sînt redate formele mai frecvente

** Marea majoritate a HL—HLP secundare rezultă din asocierea dintre o boală primară (ex. diabetul zaharat) și o formă primară de HL—HLP (ex. HTG cu HLP tip IV). Diferențierea lor este adesea imposibilă. Din acest motiv, termenul de „secundare" nu este întrutotul corect, ceea ce ne-a determinat să-l propunem pe cel de „asociate secundar".

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.V — continuare

D. Disbetalipoproteinemia familială cu HLP tip III

3. Secundare* (Asociate secundar)**

A. Diabet zaharat tip 2± obezitate: HLP tip IV, V, I, II B

B. Sindrom nefrotic: HLP tip IV, II B

C. Utilizarea anticoncepționalelor: HLP tip IV, II B

D. Tratament cu tiazidice: HLP tip IV

E. Tratament cu beta blocante: HLP tip IV

Hiperlipidemiile latente reprezintă un concept nou care definește creșterea concentrației trigliceridelor plasmatice la 8 ore postprandial și normalizarea lor după 12 ore (condiții bazale). Aceste valori crescute la 8 ore, dacă se exclude chilomicronemia, relevă fie o hipertrigliceridemie primară endogenă latentă (tip IV), fie o hiperlipidemie familială combinată, latentă (tip II B). În primul caz, colesterolemia este normală atît la 8 ore cît și la 12 ore, iar în cel de al doilea caz, la ambele determinări se relevă hipercolesterolemie.

Dislipoproteinemiile (DLP) etichetează anomaliile primare ale apoproteinelor care produc modificări lipoproteinice calitative sau cantitative (2). Unele evoluează cu hiperlipidemie, iar altele cu spectrul lipidic plasmatic normal (dislipoproteinemii latente). În grupul DLP au fost incluse și hipo HDL-miile (hipoalfalipoproteinemiile), care reprezintă reducerea concentrației plasmatice a col HDL sub valorile din tabelul 3.IV.

În tabelul 3.VI sînt redate principalele caracteristici ale formelor etiopatologice ale HL-HLP. Reamintim că în cazul HTG este necesar să eva-

Tabelul 3.VI

Diagnosticul principalelor forme etiopatogenetice de HL—HLP

Forme etiopatogenetice	*Tabloul clinic*
I. Hipercolesterolemia alimentară	Alimentația hipercol-hiperlipidică, hipercalorică Obezitatea este frecventă HLP tip II A (II B) cu hipercol 250—400 mg/dl Risc ATG crescut
II. Hipercolesterolemia poligenică	HLP tip II A cu HCOL > 400 mg/dl și risc ATG crescut Se exclude tipul monogenic dar alimentația are probabil rol de 50% în producerea ei
III. Hipercolesterolemia familială monogenică	HLP tip II A cu HCOL > 500 mg/dl (homozigoți) sau 500 mg/dl (heterozigoți) Cardiopatie ischemică în deceniul 2 (homozigoți) sau 4—5 (heterozigoți) Xantome tendinoase, xantelasme HCOL la rudenii de gradul I (autosomal dominant)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.VI — continuare —

Forme etiopatogenetice	*Tabloul clinic*
IV. Hipertrigliceridemia alimentară	Alimentaţie hiperlipidică, hipercalorică Obezitatea este frecventă HLP tip IV, II B cu HTG > 500 mg/dl Risc ATG crescut sau absent
V. Hiperlipidemia familială combinată (cu tipuri LP multiple)	HTG > 500 mg/dl + HCol > 400 mg/dl HTG tip II B iar la rudeniile de gradul I: HLP tip II, II A, IV Risc ATG foarte crescut
VI Hipertrigliceridemia familială endogenă	HTG 500 mg/dl—1500 mg/dl; HLP tip IV Risc aterogen adesea crescut sau mai rar absent HTG prezentă la rude de gradul I
VII. Hiperlipoproteinemia familială tip V	HLP tip V moderat: TG>1500 mg/dl cu xantome eruptive şi risc ATG crescut HLP tip V sever: TG 1500 mg/dl cu chilomicronemie severă şi risc pancreatic (sindromul chilomicronemiei) xantome eruptive
VIII. Hiperlipoproteinemia familială tip I.	HTG > 2000 mg/dl cu HLP tip I şi chilomicronemie severă (sindromul chilomicronemiei) cu risc pancreatic crescut: xantome eruptive
IX. Disbetalipoproteinemie familială	HTG + H Col aproximativ egale (TG/COL = 1) şi variabile cu HLP tip III, fenotip E 2/2 Xantome tuberoase, tuboeruptive, palmare (palme galbene); obezitate Risc aterogen foarte crescut Asociată frecvent cu hipotiroidismul, diabetul zaharat, alimentaţia hiperlipidică (±alcool) sau cu alte HL primare (H col familială, HL familială combinată)
X. HL—HLP diabetul zaharat	De regulă este vorba de asocierea HL primare cu DZ: Eventualităţi: 1) În DZI decompensat metabolic HLP tip I sau V 2) În DZN ± obezitate: HTG cu HLP tip IV, II B, III Chilomicronemie cu HLP tip V Valori orientative TG < 400 apare în DZ pur TG > 400 apare în DZ asociat cu HTG primară

luăm riscul aterogen conform criteriilor din tabelul 3.VII. În eventualitatea existenţei xantomatozei, asociată cu aspectul lipidic plasmatic normal, se va avea în vedere posibilitatea dislipoproteinemiilor, prin anomalii de apo B, C II şi E. Situaţia se interpretează ca fiind un risc aterogen crescut, avînd în vedere unele asemănări care există între xantom şi placa aterosclerotică.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.VII

A. Parametrii lipidologiei necesari în diagnosticul HL—HLP, dislipoproteinemiilor şi în evaluarea riscului aterogen

1. Colesterolemia Trigliceridemia	trei dozări în 10—14 zile
2. Cuantificarea lipoproteinelor, în special col—HDL	
3. Fenotipizarea HLP (figura 3.5)	
4. Calcularea raportului colesterolemie/col HDL	(≥ 5 = creşte riscul ATG)
5. Determinarea activităţii LPL	
6. Fenotipizarea apoproteinelor E (fenotipul E 2/2)	
7. Cuantificarea apo B, AI, C, II, III (valori normale în tabel 3.II)	
8. *Screening* familial lipidologic	

B. Evaluarea riscului aterogen în hipertrigliceridemii

Risc aterogen crescut	*Risc aterogen absent*
1. Creşterea concomitentă a colesterolemiei şi LDL la proband şi la rudeniile de gradul I	1. Colesterolemie, LDL normale la proband şi familie
2. Prezenţa organopatiilor ATS (în special cardiopatia ischemică) la proband sau la rudeniile de gradul I.	2. Absenţa patologiei vasculare ATS
3. Scăderea col HDL < 30 mg/dl	3. col HDL normal
4. Prezenţa concomitentă a altor FRA : HTA, fumatul, DZ, obezitate.	4. Absenţa altor FRA

C. Gradarea riscului aterogen în funcţie de colesterolemie

Vârsta	*Colesterolemie mg/dl*	
	Risc moderat	*Risc crescut*
20—29	200	220
30—39	220	240
> 40	240	260
Colesterolemia ideală mg/dl :		160—180
Colesterolemia realizabilă mg/dl :		180—200
$\frac{\text{Colesterolemie}}{\text{COL—HDL}}$	≥ 5 :	Risc aterogen crescut

Scanned with OKEN Scanner

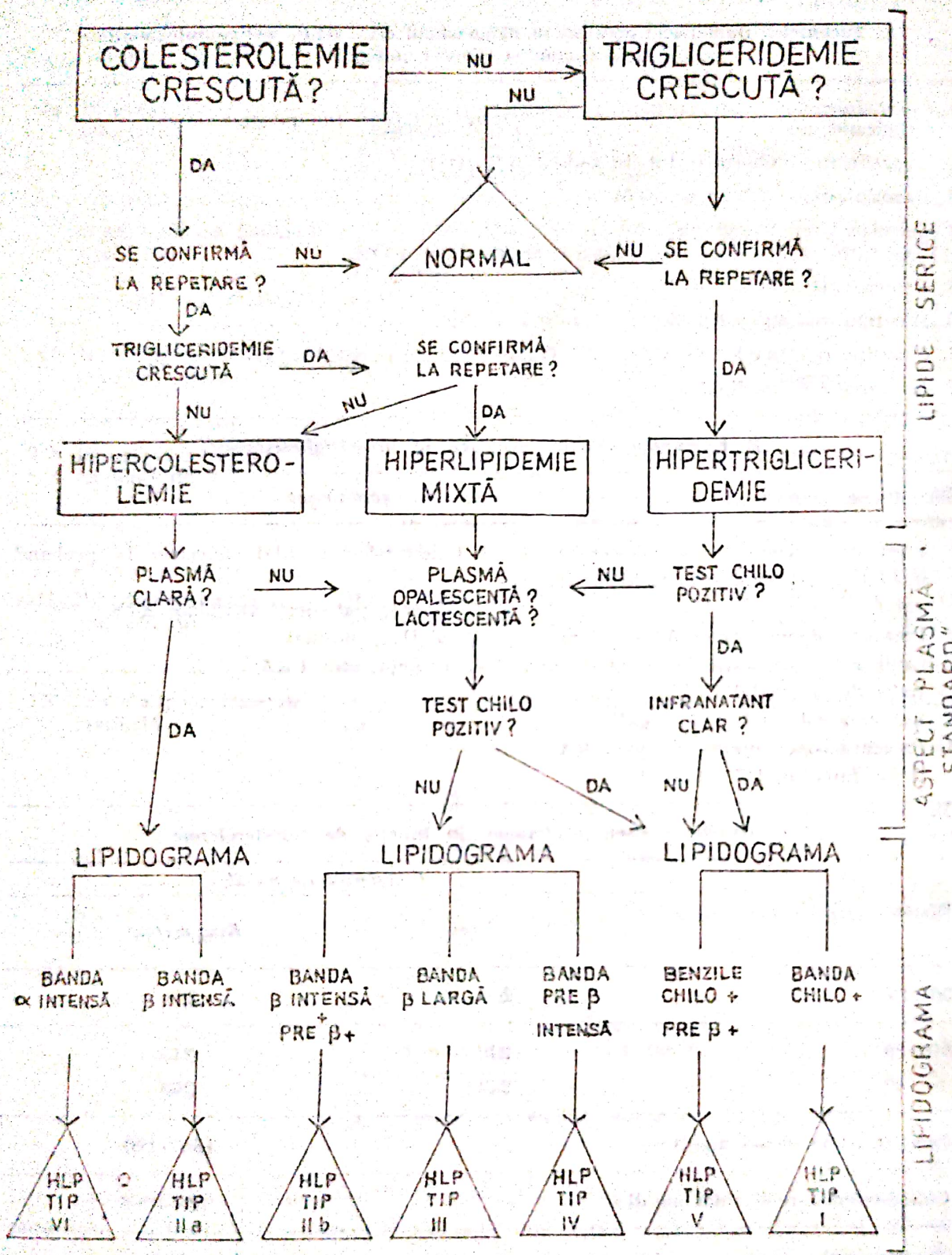


Fig. 3—5 Fenotipizarea lipoproteinelor.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul lipidologic se bazează pe metodologia redată în tabelul 3.VII. Inițial se stabilește diagnosticul de hipercolesterolemie și hiper TG, apoi se efectuează translația acestora în HLP (fenotipizarea lipoproteinică), pe baza criteriilor din figura 3.5. Etichetarea formelor etiopatogenetice se face conform etapelor din figura 3.6. În lipsa *screening*-ului familial care este destul de greu de efectuat, se stabilește doar tipul de HLP. Acesta nu repre-

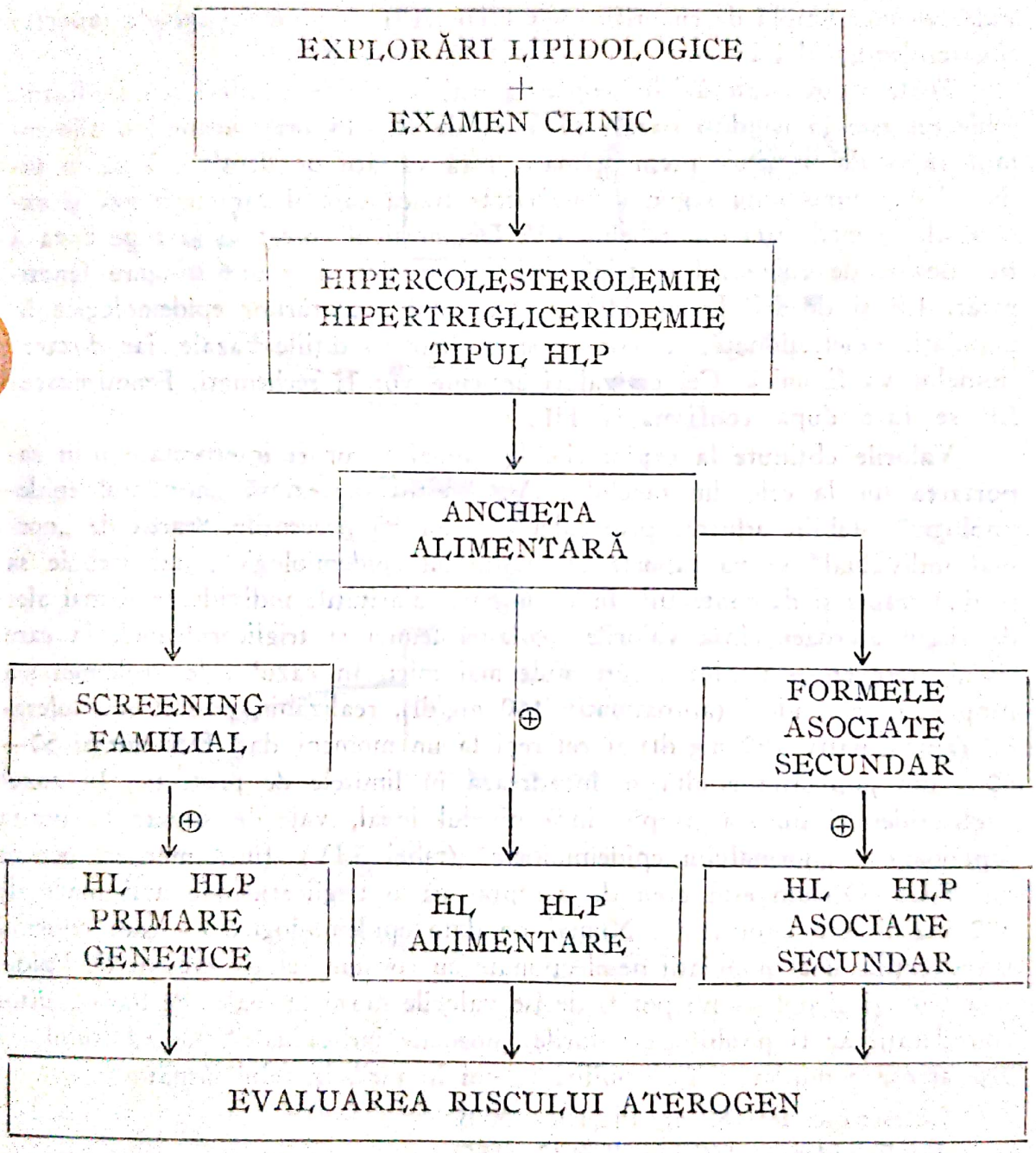


Fig. 3—6 Metodologia diagnosticului formelor etiopatogenice de HL—HLP.

Scanned with OKEN Scanner

zintă o boală, ci doar o anomalie biochimică. Același fenotip HLP poate fi prezent la mai multe forme etiopatogenetice de HLP. De fapt unele interpretări taxonomice consideră fenotipizarea HLP ca utilă și suficientă, motiv pentru care o recomandă ca formă finală de diagnostic (18). În acest caz, este de reținut posibilitatea interconvertirii în timp a tipurilor de HLP: tipul IV ⇄ tipul V (1).

La fiecare bolnav cu HL-HLP se va determina col HDL, care este metoda cea mai simplă de cuantificare a HDL (19). Apoi se va calcula raportul colesterolemie/col HDL.

Toate aceste explorări în scop diagnostic se fac în condiții standardizate: subiectul este în condiții bazale (*à jeune* de 12—14 ore), urmînd o alimentație rațională în zilele premergătoare, fără variații ponderale ±3 kg în ultima lună, supus unui regim de activitate fizică care îl caracterizează și excluzîndu-se medicația din tabelul 3.V. Diagnosticul corect se face pe baza a trei dozări de colesterol și trigliceride plasmatice și a unei singure fenotipizări LP și dozări de col HDL. În cazul explorărilor epidemologice în populație neselecționată, se vor respecta doar condițiile bazale, iar dozarea lipidelor va fi unică. Cei cu valori crescute vor fi rechemați. Fenotipizarea LP se face după confirmarea HL.

Valorile obținute la explorările lipidologice vor fi interpretate prin raportarea lor la cele din tabelul 3.IV. Acestea reprezintă „normalul epidemiologic", stabilit arbitrar prin calculul celor 95 percentile. Starea de „normal individual" se va raporta la „normalul epidemiologic", dar trebuie să se țină seama și de contextul clinic, de particularitățile individuale și mai ales de riscul aterogen, însă valorile colesterolemiei și trigliceridemiei, la care riscul aterogen este minim, sînt mult mai mici. În cazul colesterolemiei s-a propus: nivelul ideal (aproximativ 160 mg/dl), realizabil, posibil sau tolerabil (aproximativ 190 mg/dl) și cel real la un moment dat. Dar numai 50—60% din populația adultă se încadrează în limitele de protecție. În cazul trigliceridemiei nu s-a propus încă nivelul ideal, valorile situate la limita superioară a „normalului epidemiologic" (tabel 3.IV) fiind markeri pentru alți FRA. Oricum este greu de acceptat că o trigliceridemie mai mare de 300 mg/dl este „normală". Numai pe date epidemiologice — care cuprind investigațiile unei populații neselecționate cu consum relativ crescut de lipide, colesterol și alcool — nu pot fi decise valorile normale reale. Pe baza acestor considerații ar fi posibil ca valorile „normale individuale" ale adultului, cu risc aterogen minim să fie stabilite la noi în țară, în felul următor:

Colesterolemie: 180 mg/dl (160—200)
Trigliceridemie: 160 mg/dl (140—180)
Col HDL: 40 mg/dl (30—50)

Scanned with OKEN Scanner

B. Principalele mecanisme hiperlipidemiante

Deşi s-au înregistrat progrese importante, mecanismele hiperlipidemice nu sînt încă elucidate în totalitate. Aşa cum se remarcă din tabelul 3.V. principalii factori etiopatogenetici sînt:

- alimentaţia şi obezitatea
- ereditatea

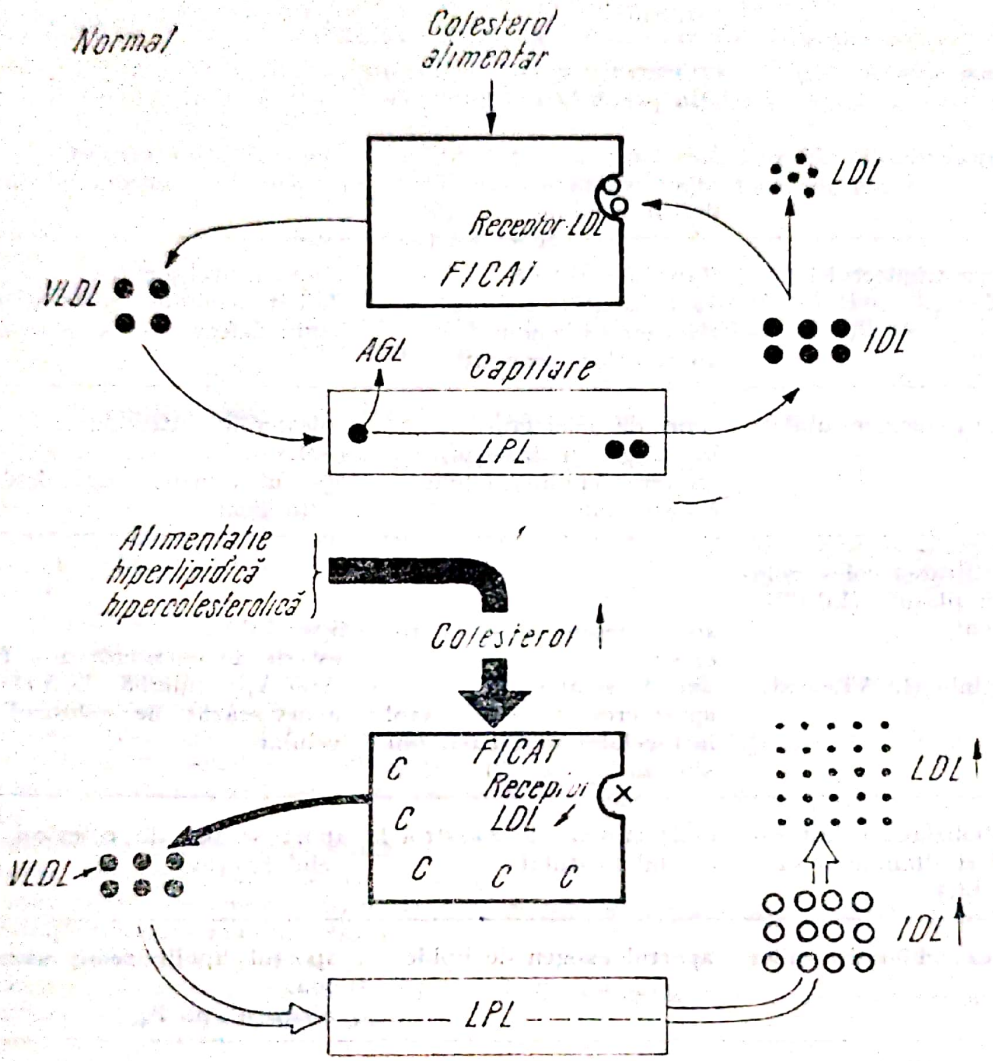


Fig. 3—7 Rolul receptorilor LDL în patogeneza HLP alimentare (9).

- boli primare care acţionează de regulă pe indivizi fenotipic heterozigoţi sau în asociaţie cu patoalimentaţia şi/sau obezitatea.

În intimitatea biochimică s-au evidenţiat anomalii ale sistemului enzimatic (în special LPL), apoproteinelor (în special apo E, A, C, B) şi receptorilor specifici (fig. 3.7).

Redăm în tabelul 3.VIII principalele mecanisme hiperlipidemiante ale unor forme de hiperlipidemii.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.VIII

Patogeneza hiperlipidemiilor hiperlipoproteinemiilor

A. Reglarea metabolismului lipidic şi lipoproteinic (1—15)

Linia metabolică	*Stimulată de :*	*Inhibată sau redusă de :*
1. Catabolismul acizilor graşi	foame efort fizic carnitină	aport caloric crescut creşterea concentraţiei AG în celulă
2. Sinteza acizilor graşi	utilizarea normală a glucozei (în prezenţa insulinei)	utilizarea redusă a glucozei (deficit insulinic)
3. Cetogeneza	foamea hiperlipoliză deficit insulinic	disponibilitate crescută de glucoză + insulinemie normală
4. Sinteza trigliceridelor	etapa absorbtivă aport şi utilizare bună a glucozei (+insulină) aport caloric crescut	etapa postabsorbtivă deficit insulinic : aport şi utilizare defectuoasă a glucozei
5. Sinteza colesterolului	aport de acizi graşi hiperfagie (în intestin) creştèrea eliminării biliare a colesterolului	colesterolul intracelular LDL aportul alimentar de colesterol (în ficat)
7. Esterificarea colesterolului în plasmă (LCAT-linoleat) în celulă (LCAT-oleat)	aport crescut de colesterol exogen apo A_I şi apo C_I aport crescut de colesterol intracelular (din LDL sau sinteza *„de novo"*)	lipsa LCAT esterii de colesterol nou formaţi Apo A_{II} (inhibă LCAT) aport scăzut de colestrol intracelular
8. Catabolizarea colesterolului şi eliminarea sa prin bilă	aport crescut de colestrol la nivelul ficatului	aport scăzut de colestrol la nivelul ficatului
9. Sinteza chilomicromilor	aportul exogen de lipide	aportul lipidic redus sau suprimat absenţa apo B_{48}
10. Sinteza VLDL	aportul caloric crescut flux crescut de AGL spre ficat creşterea sintezei apo B_{100}	aport caloric scăzut flux redus de AGL scăderea sintezei apo B_{100}
11. Catabolismul chilomicronilor şi VLDL	activarea LPL prin efort fizic, insulină apo C_{II}	inhibarea LPL de sedentarism, catecolamine, alcool
12. Sinteza LDL	aport exogen de colesterol, lipide saturate, glucide	reducerea aportului exogen de colestrol, lipide şi glucide
13. Catabolismul LDL	creşterea receptorilor B_{100}—E	scăderea receptorilor B_{100}—E

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.VIII (continuare)

14. Sinteza HDL	efortul fizic alcoolul în cantităţi mici colestrolul alimentar (→HDLC) insulina estrogenii	acizii graşi saturaţi sedentarism
15. Catabolismul HDL	dieta hiperglucidică	acidul nicotinic
16. Sinteza LDL	creşterea catabolismului VLDL aportul alimentar exagerat de colestrol/lipide saturate (→β VLDL) aport caloric crescut	scăderea catabolismului VLDL aport lipidic alimentar scăzut aport caloric redus
17. Catabolismul IDL	apo E creşterea sintezei hepatice a receptorilor B_{100}—E	lipsa receptorilor B_{100}—E fenotipul E 2/2 sau E 3/2

B. *Patogeneza principalelor HL—HLP (mecanisme de bază 1—17)*

1. Hiperlipidemiile alimentare (inclusiv obezitatea) — figura 3.7.
2. Hipercolesterolemia familială (HC)
   Acumularea LDL se produce prin perturbarea catabolismului lor în urma anomaliilor receptorilor LDL (absenţi, inoperanţi, defect în captare) transmise autosomal dominant (fig. 3.3)
   LDL se acumulează în macrofage
3. Hipercolesterolemia poligenică.
   Probabil mecanisme sumate: stare heterozigotă de la HC + factori alimentari
4. Hiperlipoproteinemia familială tip III.
   Fenotipul hemozigot E-2 + alcoolism + patoalimentaţie + hipertiroidism + alţi factori hiperlipidemianţi (genetici sau cîştigaţi)
   Pertubrarea recunoaşterii de către receptori LDL (apo B—E) a IDL, resturilor chilo şi VLDL
5. Hiperlipidemia familială combinată
   anomalia biochimică necunoscută
   s-a demonstrat creşterea sintezei de apo B care ar explica hiperproducţia VLDL.
6. Hipertrigliceridemia familială tip 4
   anomalia biochimică necunoscută
   s-a demonstrat creşterea producţiei de VLDL (hiperinsulinism?) + scăderea catabolismului
7. Hiperlipoproteinemia familială tip 5
   scăderea activităţii LPL
   deficit relativ de apo-C_{II}
   asocierea factorilor HL cîştigaţi (alimentaţie, obezitate, DZ)
8. Hiperlipoproteinemia familială tip 1.
   deficit familial de LDL
   TG lipaza hepatică normală
9. HL asociată secundar DZ; sînt necunoscute mai multe mecanisme care se pot asocia în funcţie de tipul bolii:
   aport alimentar crescut de lipide + obezitate
   deficit de LPL
   creşterea sintezei de VLDL
   rezistenţă insulinică—hiperinsulinism
   hiperlipoliză, hiper AGL-mie

Scanned with OKEN Scanner

III.1.3. FARMACOLOGIA CLINICĂ A MEDICAȚIEI HIPOLIPIDEMIANTE

În contextul datelor prezentate, stringenta preocupare pentru medicația hipolipidemiantă este firească. Se cunosc pînă acum numeroase medicamente cu aceste proprietăți dar epitetul de „eficient" și mai ales „sigur" nu poate fi aplicat în toate cazurile. Cert este că pînă în prezent, hipolipidemiantul ideal nu s-a descoperit. Acesta ar trebui să scadă colesterolemia și trigliceridemia, utilizat în doze moderate, fără efecte secundare și cu cost redus. Nu dispunem nici de mijloacele eficiente prin care să creștem cooperarea bolnavului, ori fără o aderență adecvată tratamentul cronic va avea o eficiență îndoielnică.

Prezentăm în figura 3.8 mecanismele generale de acțiune ale principalelor medicamente hipolipidemiante. Se încearcă clasificarea lor în nonabsorbabile (colestiramina, colestipolul, beta sitosterolul) și absorbabile (restul medicamentelor). Este de reținut faptul că în marea majoritate a strategiilor hipolipidemiante s-au impus dealungul anilor:

- Medicamentele care interferează cu circuitul enteropatic al colesterolului și acizilor biliari sau cu absorbția colesterolului exogen: colesteramina, beta sitosterolul, colestipolul și neomicina.
- Medicamente care reduc sinteza hepatică a VLDL: acidul nicotinic, clofibratul cu derivații săi și probucolul.
- Medicamente care favorizează catabolismul VLDL, IDL, LDL: clofibratul, acidul nicotinic, mevinolinul, compactinul și tiroxina (fig. 3.9—11).
- Medicamente care cresc concentrația HDL: ranetidina, cimetidina.
- Medicamente care interferează cu penetrația lipoproteinelor în peretele arterial: sulfomucopolizaharidele, piridinolcarbamatul, dextranul.

Cercetările recente sînt axate în special pe modularea receptorilor hepatici, pe sintetizarea apoproteinelor deficitare (Apo C II, E) sau pe controlul sintezei unor apoproteine (B,A). Ultimele două acțiuni se realizează prin tehnologiile geneticii moleculare.

În casetele din tabelele 3.IX—XIV prezentăm date de farmacologie clinică ale principalelor medicamente hipolipidemiante utilizate în farmacologia aterosclerozei umane. Evident, lista este alcătuită pe baza unor selecții în parte arbitrare. S-a avut în vedere experiența acumulată pe plan mondial, renunțîndu-se în mod voit la prezentarea unor preparate insuficient verificate. În acest sens opiniem pentru prudență în fața oricărui medicament nou, calificativ care nu întotdeauna este asociat cu cel de eficient și lipsit de nocivitate.

Scanned with OKEN Scanner

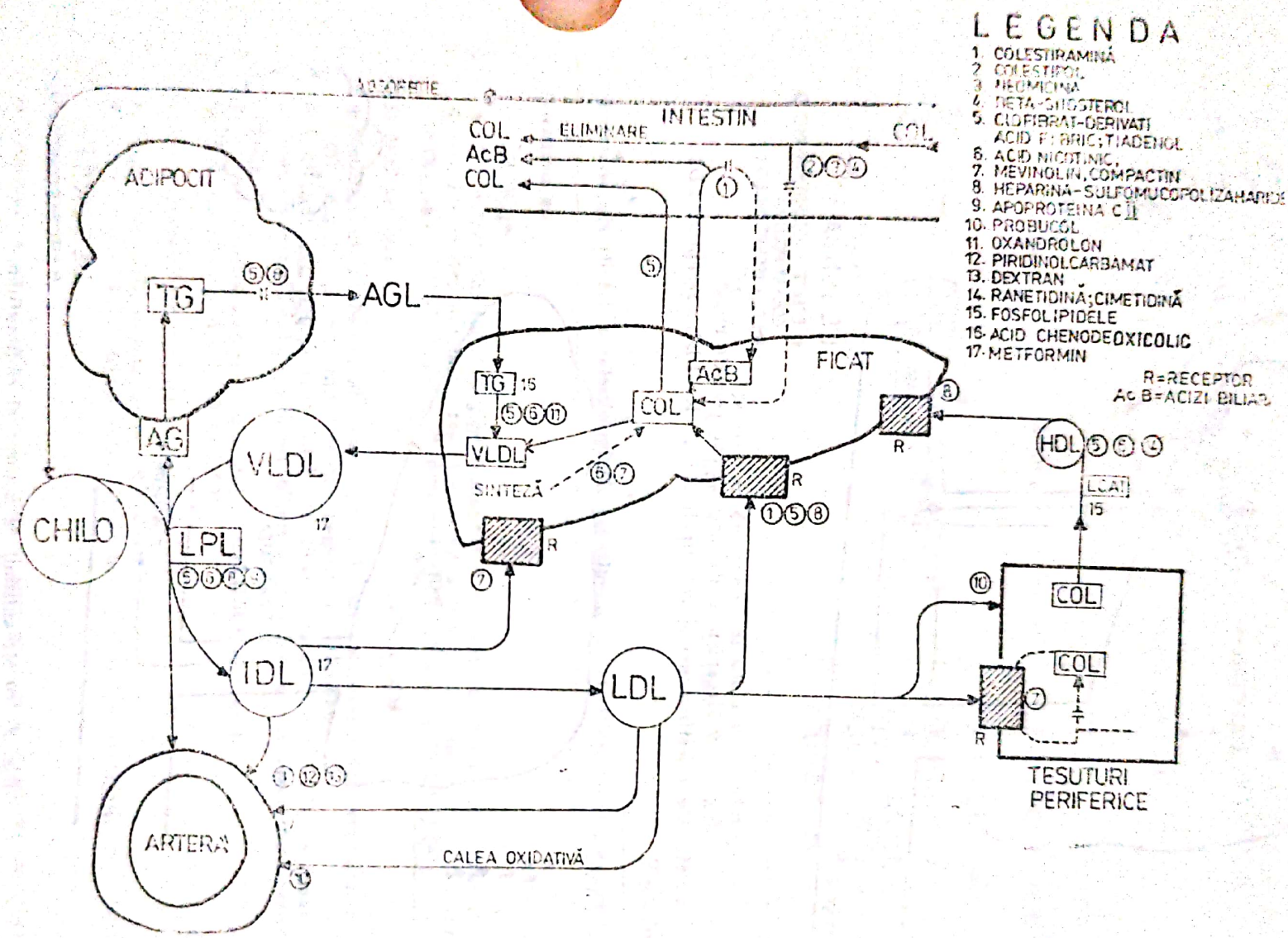


Fig. 3—8 Medicația hipolipidemiantă.

1 — colestiramină; 2 — colesterol; 3 — neomicină; 4 — beta-sitosterol; 5 — clofibrat-derivați de acid fibric; tiadenol; 6 — acid nicotinic; 7 — mevinolin; compactin; 8 — heparină, sulfomucopolizaharide; 9 — apoproteină C II, 10 — probucol; 11 — oxandrol n; 12 — piridinol carbamat; 13 — dextran; 14 — ranetidină, cimetidină; 15 — fosfolipide; 16 — acid chenodeoxicolic; — metformin; 18 — R: receptor; 19 — AcB: acizi biliari.

Scanned with OKEN Scanner

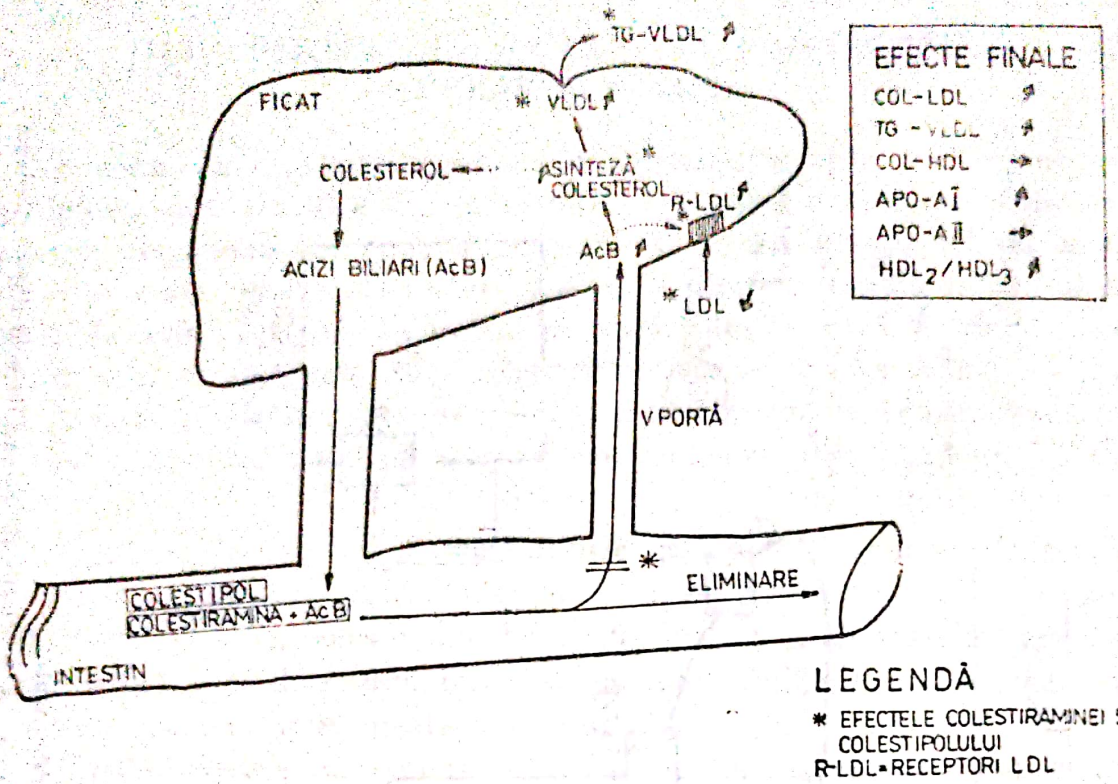


Fig. 3—9 Mecanismul de acțiune al colestiraminei.
1—x: efectele colestiraminei și colestipolului; 2—R—LDL: receptori LDL.

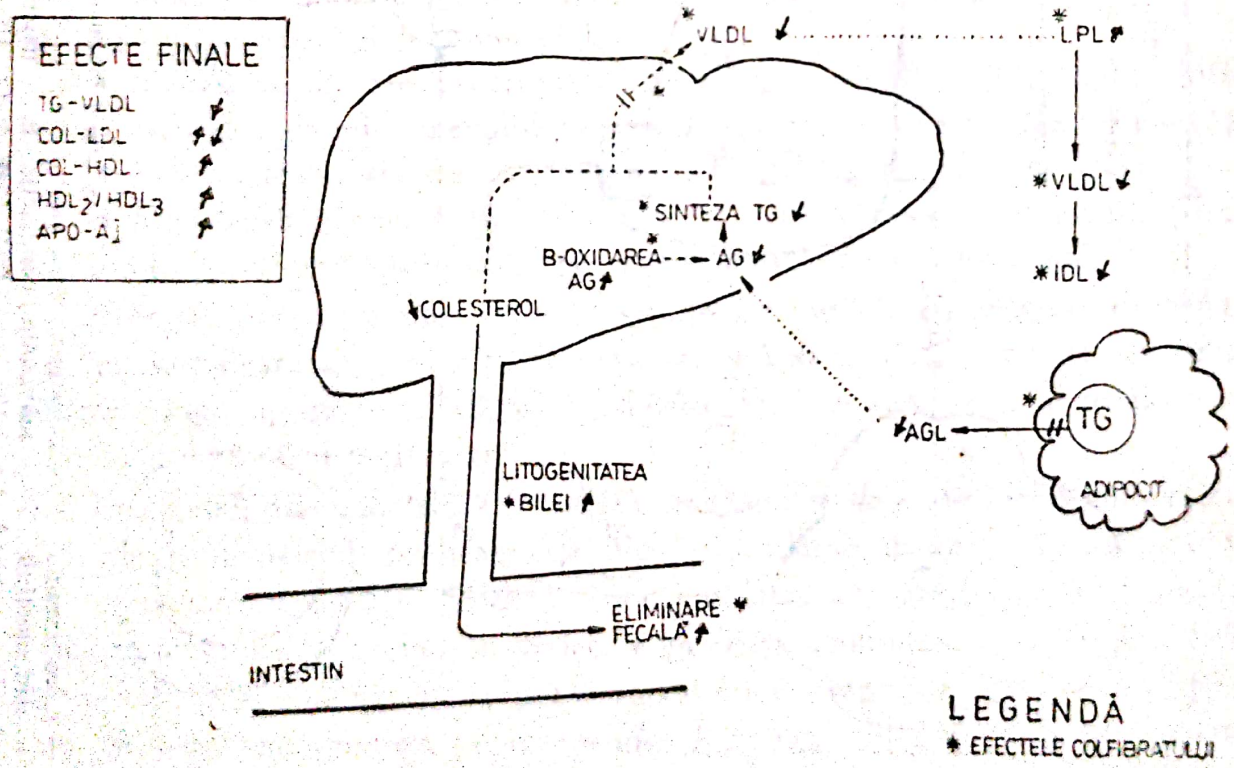


Fig. 3—10 Mecanismul de acțiune al clofibratului.
1—x: efectele clofibratului.

Scanned with OKEN Scanner

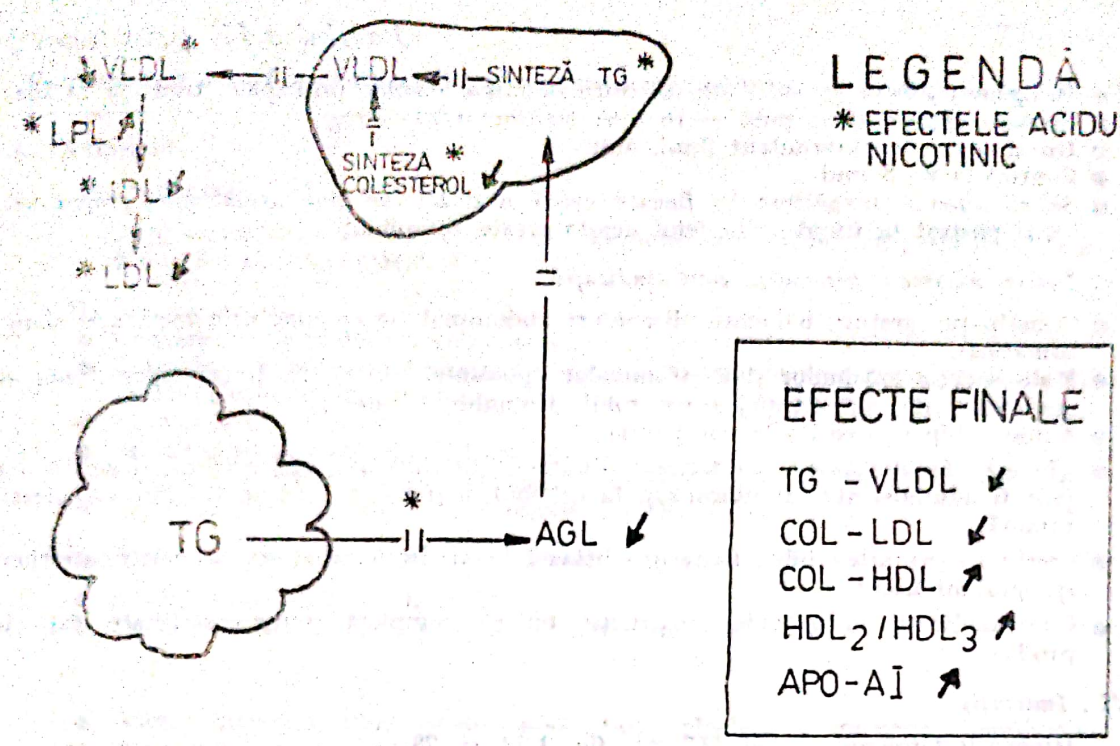


Fig. 3—11 Mecanismul de acţiune al acidului nicotinic.
1—x: efectele acidului nicotinic.

Tabelul 3.IX

Farmacologia clinică a colestiraminei, colestipolului, beta-fitosterolului şi neomicinei

A. Colestiramina

I. *Preparatul*

- Polimerizat din stirol şi divinil benzen + amoniu cuaternar (clorhidrat)
- Granule pentru administrarea internă prezentate în cutii de 500 g sub forma produsului (CHOLESTYRAMIN(R) (Sinonim QUESTRAN(R), QUEMID(R)).

II. *Mod de acţiune*

- Medicament neabsorbabil, leagă acizii biliari în intestin, întrerupîndu-se circuitul enterohepatic şi inducînd bilanţul negativ al sterolilor.
- Creşte sinteza receptorilor LDL în ficat şi catabolismul LDL, pe această cale.
- Creşte excreţia fecală a acizilor biliari şi sterolilor neutri, creşte *turnover*-ul acizilor biliari.
- Creşterea compensatorie a sintezei hepatice de colesterol.
- Scăderea raportului col/TG în LDL

III. *Efecte asupra spectrului lipidic-lipoproteinic*

- Scade: col-LDL, colestrolemia
- Creşte: TG—VLDL, trigliceridemia (ocazional) HDL_2/HDL_3 A.I apo nemodificat: col-HDL

IV. *Posologia*

- Produsul nu se administrează ca atare ci suspendat în apă; sucuri de fructe, lapte unde se va agita cu linguriţa 1—2 minute.

Scanned with OKEN Scanner

- Începem cu 3—4 g pe zi administrate înaintea meselor principale, timp de 14 zile.
- Creştem treptat doza pînă la 16 g/zi, maximum 24—30 g.
- Durata: cronic, intermitent (luni, ani)
- Control la 2—3 luni
- Se recomandă pregătirea în fiecare seară a dozei din ziua următoare; preparatul va fi păstrat la frigider: în felul acesta creşte complianţa.

V. *Efecte adverse: precauţii, contraindicaţii*

- Constipaţie, greţuri, balonare, disconfort abdominal (se combat prin medicaţie simptomatică).
- Malabsorbţia grăsimilor şi a vitaminelor liposolubile A, D, E, K (se reduc dozele + medicaţia de substituţie) + controlul timpului Quick.
- Acidoza hipercloremică la copii (rar)
- „Leagă" fenilbutazona, cumarinele, digitala, tiroxina, Fe, împiedicînd absorbţia lor (vor fi administrate parenteral sau la cel mai devreme 40 ore de la priza de colestiramină).
- Creşte litogenitatea bilei, frecvenţa litiazei biliare şi a neoplasmului gastrointestinal (programul LRC)
- Contraindicaţii la gravide, obstrucţie biliară completă, hipersensibilitate faţă de produs.

VI. *Indicaţii*

Hipercolesterolemii (Tabel III 29, fig. 3.22 şi 23).

B. **Colestipolul**

- Asemănare chimică cu colestiramina
- Mecanism de acţiune şi efecte identice
- Posologia: începem cu 15 g pe zi, apoi creştem pînă la 30 g/zi în decurs de 3 săptămîni.
- Indicaţii: Idem colestiramina

C. **Beta sitosterolul**

- Sterol vegetal asemănător colestrolului prezentat sub formă de suspensie lichidiană.
- Se administrează în doză de 3—6 g/zi (trei prize înaintea meselor principale).
- Modul de acţiune parţial cunoscut: reduce absorbţia intestinală a colesterolului endo şi exogen, dar compensator creşte colestrologeneza.
- Efecte: scade col-LDL (răspuns moderat) şi col-HDL
- Nu are efecte secundare, exceptînd un efect uşor laxativ; este contraindicat în beta sitosterolemie.
- Indicaţii: hipercolesterolemii moderate.

D. **Neomicina**

- Comprimate de 0,25 g sulfat de neomicină
- mecanism de acţiune: datorită propriei sale absorbţii minime alterează structura micelară în intestin, împiedicînd absorbţia colestrolului; creşte de 3—5 ori eliminarea acizilor biliari şi reduce *pool*-ul total al colestrolului.
- Efecte: scade col-LDL şi colesterolemia cu 20—30%
- Posologie: 2 g/zi numai pe cale orală;
- Efecte adverse: diaree, dureri abdominale; modifică flora microbiană intestinală cu apariţia de suşe multirezistente (1). Toxicitate otică, hematopoietică şi hepatică, ceea ce îi limitează utilitatea în tratamentul cronic. Reduce absorbţia digitalicelor.
- Indicaţii: hipercolesterolemii (fig. 3.23) în special în combinaţie cu colesterolul şi colesteramina.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.X

Farmacologia clinică a clofibratului şi a principalilor derivaţi sau analogi ai acidului fibric

A. Clofibratul

I. *Preparatul*

2 p. clorfenoximizobutirat de etil, prezentat sub formă de perle a 0,125 g (Clofifibrat(R), sin. ATROMID(R)).

II. *Mod de acţiune:*

- Creşterea beta-oxidării acizilor graşi.
- Supresia sintezei colestrolului în special în ţesuturile extrahepatice cu reducerea *pool*-ului colestrolului tisular.
- Activarea LPL
- Inhibiţia acetil-CoA carboxilazei.
- Creşterea excreţiei fecale de steroli neutri.
- Depresia lipolizei adipocitare (scade cAMP)

III. *Efecte asupra spectrului lipidic-lipoproteinic*

- Scade: TG—VLDL; LDL; AGL.
- Creşte: Col-HDL, apo-A_I, apo-A_{II}, LDL (uneori)

IV. *Alte efecte antiaterogene*

- Scade: uricemia, fibrinogenul, adezivitatea plachetară, glicemia, insulinemia.
- Creşte: activitatea fibrinolitică, cetogeneza.

V. *Posologie*

- Doza de 2 g/zi (două prize — postprandiale) trebuie obţinută în 3—4 săptămini prin creşteri moderate plecîndu-se de la 1, 2 g/zi.
- Durata: cronic, intermitent (luni, ani cu pauze de 2—3 săptămîni)

VI. *Efecte adverse, precauţii, contraindicaţii*

- Greţuri, inapetenţă, vărsături, diaree, disconfort abdominal.
- Creşterea moderată în greutate, fără retenţie hidrică
- Simptome de miozită cu creşterea transaminazei oxalacetice şi a fosfocreatinkinazei (scad dozele, întrerup tratamentul)
- Tulburări de dinamică sexuală, ginecomastie (rar)
- Mai rar: leucopenie, agranulocitoză, alopecie, *rash*.
- Creşte litogenitatea bilei şi frecvenţa litiazei biliare
- În urma tratamentului îndelungat (4—5 ani) s-a remarcat creşterea mortalităţii prin boli de ficat, veziculă biliară, intestin, plămîn (în special neoplasme). Datorită acestor constatări în unele ţări Clofibratul a fost interzis,
- Potenţează efectul cumarinelor (control timp Quick) şi al sulfamidelor hipoglicemiante.
- Contraindicaţii: sarcină, insuficienţă hepatică şi renală.

VII. *Indicaţii*

Hipertrigliceridemii şi hipercolesterolemii (asociate primelor) (fig. 3.23, 24, 25).

B. Bezafibratul

- Chimic: acid 2—4 (2—4 clorobenzamido-etil) fenoximetil propionic
- Acţiune: la doze mai mici decît clofibratul are acţiuni similare cu acesta: în plus creşte catabolismul LDL prin calea receptorilor specifici.
- Efecte: scade TG—VLDL şi col LDL
  creşte col HDL, HDL_2/HDL_3, apo A_I, apo A_{II}
- Posologie: 3 × 200 mg/zi

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.X (continuare)

- **Efecte adverse:** asemănătoare cu clofibratul dar fără creşterea litogenităţii bilei.
- **Precauţii:** în insuficienţa renală, tratament concomitent cu dicumarine.
- **Indicaţii:** HTG, HCol.

C. Ciprofibratul

- **Chimic:** acid 2—4—2,2 diclorociclopropil fenoxi-2 metil propanoic.
- În doze de 100 mg/zi are activitate hipo TG mai marcată decît clofibratul cu creşterea netă a col-HDL.

D. Fenofibratul

- **Chimic:** derivat de clofibrat
- **Acţiune:** acidul fenofibric (produs prin hidroliza fenofibratului după absorbţie) provoacă scăderea sintezei TG, col, şi a secreţiei de VLDL.
- **Efecte:** scade TG (50%) şi col (25%) precum şi uricemia (efect uricozuric).
- **Efecte adverse: precauţii:** identice cu clofibratul dar fără creşterea litogenezei bilei.
- **Indicaţii:** HTG cu HLP tip IV, V, HCol tip II.B.

E. Etofibratul

- **Chimic:** ester dublu al acidului clofibric şi acidului nicotinic.
- **Acţiune:** în doze de 3 × 300 mg/zi are efect hipocolesterolemiant mai marcat decît asocierea echimoleculară a celor două medicamente.

F. Clinofibratul (54)

- **Chimic:** acid 2,2-(4,4-ciclohexylidenedrofenoxi)-2,2-dimetilbutiric
- **Acţiune:** similară cu clofibratul, dar fără creşterea litogenităţii bilei.

G. Tazasubratul

- **Chimic:** acid fenil-2-6-etoxi-benzotiazobiltinpropionic.
- Efect hipocolesterelomiant mai marcat decît cei hipo TG.

H. Gemfibrozilul

- **Chimic:** acid 5-(2,5-dimetil fenoxi)-2,2 dimetil pentanoic.
- **Acţiune:** inhibă lipoliza, încorporarea acidului palmitic în TG, creşte eliminarea pe calea fecală a sterolilor neutri, scade secreţia VLDL.
- **Efecte:** scade TG (30—50%), colesterolemia (5—15%) şi creşte HDL.
- **Doze:** 2 × 600 mg/zi (800—1600 mg/zi)
- **Efecte adverse minime:** nu creşte litogenitatea bilei.
- **Indicaţii:** HTG, HCol (22—25).

Tabelul 3.XI

Farmacologia clinică a derivaţilor acidului nicotinic

A. Acidul nicotinic (AcN)

I. *Preparatul*

Acid nicotinic (dar nu nicotinamida) prezentat sub formă de comprimate a 100 mg substanţă activă (Separanda).

II. *Mod de acţiune*

- Inhibiţia lipolizei adipocitare, reducînd aportul precursorilor necesari biosintezei hepatice de VLDL.
- Supresia sintezei hepatice de colesterol
- Activarea LPL

Scanned with OKEN Scanner

- Creşte mobilizarea colesterolului tisular.
- Creşterea excreţiei fecale a sterolilor neutri.

III. *Efecte asupra spectrului lipidic-lipoproteinic*

- Scade: Tg-VLDL, col-LDL
- Creşte: Col HDL, HDL_2/HDL, apo A_I

IV. *Posologie*

- Începem cu 100 mg în timpul prînzului
- Creştem cu 100 mg (dimineaţa) în săptămîna a II-a, apoi cu încă 100 mg (seara) în săptămîna a III-a.
- Doza de 3/4 g/zi se va atinge în curs de cîteva luni şi se menţine apoi pentru cîţiva ani.
- Este foarte important să prevenim bolnavul de posibilitatea apariţiei *flush*-ului în jumătatea superioară a corpului. Dacă aceasta apare se va administra 325 mg aspirină cu 1—2 ore înaintea ingestiei AcN.
- Se interzice ingestia preparatului — cu lichide calde.

V. *Efecte adverse, precauţii, contraindicaţii*

- *Flush*-ul şi pruritul generalizat cedează la administrarea aspirinei.
- Disconfort abdominal, greţuri, diaree (tratament simptomatic).
- Hiperuricemie, hiperglicemie, alterarea reversibilă a unor teste funcţionale hepatice (vor fi controlate la interval de 6 luni)
- Contraindicaţii: diabetul zaharat, ulcerul gastric sau duodenal.

VI. *Indicaţii*

Hipertrigliceridemii şi hipercolesterolemii (Fig. 3.22—25).

B. Derivaţii acidului nicotinic

I. *Niceritrol*

- Chimic: pentaeritroltetranicotinat
- Creşte col-HDL, mai mult decît AcN
- Efectele hiperuricemiante şi hiperglicemiante mai reduse.

II. *Beta-piridilcarbinol*

- Se oxidează în organism în AcN.

III. *Sorbinicat*

- Chimic: hexaester nicotinic a D-glucitolului
- Doze: 1600 mg/zi (echivalent 1454 mg AcN)
- Efecte secundare mai reduse

IV. *Ciclonicat*

- Chimic: trans-3, 3, 5-trimetil-ciclohexil-piridin-3-carboxilat
- Scăderea AGL-miei durează 12 ore
- Efecte secundare mai reduse

V. *Etofibrat*

(Tabel 3.X)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.XII

Farmacologia clinică a probucolului

I. *Preparatul*

- Chimic: inopropilen ditio-4,4-di(di-terbutil 2,6 fenol)
- Uşor absorbabil, eliminare fecală, semiviaţă 20 zile.

II. *Mecanisme de acţiune*

- Creşte rata fracţiei catabolizante a LDL pe calea independentă de receptorii LDL.
- Creşte rezistenţa LDL la factorii oxidanţi ceea ce îi conferă proprietăţi antiaterogene independente de efectul hipercolesterolemiant.

III. *Posologie, efecte asupra lipidelor-lipoproteinelor*

- Dozele: 1 g/zi
- Scade: col-LDL şi col-HDL (1)
- Asociaţii: colestiramina, colestipol, acid nicotinic
- Nu se asociază cu clofibratul deoarece produce un sever deficit de HDL.

IV. *Efecte adverse*

- Scade HDL
- Diaree (dacă se asociază cu colestiramina sau colestipolul, efectul dispare)

V. *Indicaţii*

Hipercolesterolemii (fig. 3.22, 23)

Tabelul 3.XIII

Farmacologia clinică a mevinolinului şi compactinului

- Sînt medicamente hipocolesterolemiante recent introduse în arsenalul terapeutic. Nu sînt încă omologate deoarece trebuie studiat efectul administrării de lungă durată.

Substanţele de bază sînt produse de Penicillium citrirum (compactin) şi Nensacus rubor (mevinolin).

- Ambele medicamente inhibă sinteza colesterolului prin inhibiţia HMG—Co—A reductazei; consecutiv creşte activitatea receptorilor LDL şi în final se amplifică rata fracţiei catabolizate a LDL.
- Efectele hipercolesterolemiante sînt evidente în special la bolnavii cu hipercolesterolemia familială — fenotipii heterozigoţi.
- Doze: compactin 30 mg/zi; mevinolin 12,5 mg/zi.
- Asocieri: cu colestiramina, avînd efect net îmbunătăţit.
- Durata tratamentului în medie 12 săptămîni obţinîndu-se o scădere a colestrolemiei cu aproximativ 50%.
- Indicaţie de elecţie: hipercolesterolemia familială (fig. III.22, 23).

Tabelul 3.XIV

Alte medicamente hipolipidemiante şi antiateroselerotice

I. *Generalităţi*

Sînt prezentate aici sumar medicamente cu acţiune hipolipidemiantă-antiaterosclerotică, dar care, fie că nu au o cale de administrare facilă (heparina) fie că nu au fost confirmate prin studii prospective.

II. *Heparina şi alte sulfomucopolizaharide (SMPZ) (70—74,83)*

Acţiune antiaterosclerotică evidentă prin trei efecte: metabolism lipidic, sistem CETP (Cap. III.2) şi interferenţele cu CMN şi macrofagele.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiune asupra metabolismului lipidic:

a) Crește activitatea LPL; alte SMIZ de origine duodenală (inactive asupra CFPP) au efect mai intens asupra LPL, decît heparina.

b) Crește captarea LDL și HDL de către receptorii hepatici

c) Inhibă legarea LDL de receptorii specifici

d) Inhibă legarea LDL de macrofagele peretelui arterial.

e) Inhibă captarea LP de către endoteliu

f) Controlează proliferarea c.m.n. în competiție cu PDGF.

g) Efecte finale: scade TG—VLDL, crește col-HDL. Administrarea heparinei se face subcutanat 30 000—50 000 U/săptămînă timp de luni sau ani. Indicația de elecție: profilaxia reinfarctizării. Efectele benefice sînt evidente și se mențin chiar la cîteva luni după întreruperea tratamentului.

III. *Oxandrolonul și norethindronul* (30)

- Anabolizante sterodiice
- Efecte hipotrigliceridemiante prin reducerea sintezei TG și secreției VLDL (?)
- Doze: Acetat de norethindron (la femei) 2,5—5 mg/zi; oxandrolon (la bărbați) 2,5 mg/zi.
- Indicații: hipertrigliceridemiile > 1 000 mg/dl (fig. 3.25).

IV. *Piridinolcarbamatul (96—98)*

- Endoteliorelaxant introdus în terapia antiaterosclerotică de școala japoneză. Prin relaxarea endotelială (antagonică endoteliocontracției) se previne penetrația lipoproteinelor în perete, alături de diminuarea trombogenezei.
- Utilizarea preparatului Prodectin deși a furnizat unele rezultate satisfăcătoare nu a convins.

V. *Fosfolipidele* (75—77)

- Chimic: polienoil-fosfatidilcolina
- Acțiuni farmacologice:
  a) Se incorporează în LP în special în HDL
  b) Crește activitatea LCAT și formarea HDL și deci transportul colesterolului de la periferie spre ficat.
  c) Creșterea fluidității membranelor, ameliorează reologia și funcțiile plachetare.
  d) Scade: TG și col.
  e) Efecte antiaterogene promițătoare.

VI. *L-carnitina* (28, 79—81)

- Efect hipotrigliceridemiant obținut prin creșterea activității carnitin acil-transferazei și deci a beta-oxidării acizilor grași. Se presupune creșterea activității lipolitice-plasmatice.
- Doze: 0,5—1 g/zi (8—14 săptămîni): studiile clinice au evidențiat rezultate promițătoare la bolnavi cu HLP tip II.B, IV și la supraviețuitorii după infarct miocardic.
- Este încurajatoare creșterea raportului col/HDL.

VI.I *Dicloroacetat* (28, 93)

- Efect hipo TG și hipoglicemiant
- Crește cetogeneza
- În etapa actuală fără indicație fermă

VIII. *Tiadenolul* (28)

Asemănător cu clofibratul.

XI. *Ranetidina; Cimetidina* (63, 64)

- Cimetidina (1200 mg/zi; 8 săptămîni) crește col HDL în special subfracție HDL_3
- Ranetidina nu are aceste efecte.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.XIV — continuare

X. *Dextranul* (82—85)
- Chimic: dietilaminoetil-dextran
- Principalul efect: reduce lipemia postprandială (în doze 3 g/zi) şi reduce colesterolemia prin creşterea eliminării biliare de AcB.

XI. *Acidul Chenodeoxicolic*
- În doze de 400 mg/zi (40 zile) produce scăderea TG—VLDL.
- Mecanismul de acţiune: scăderea sintezei hepatice de TG.

XII. *Metforminul* (20, 21)
- Scade TG—VLDL fără creşterea LDL
- Modifică în sens antiaterogen compoziţia lipoproteinelor
- Efectele sînt independente de cele obţinute asupra toleranţei la glucoză.

III.2. MEDICAŢIA ANTIAGREGANTĂ PLACHETARĂ

Reevaluarea şi aprofundarea studiilor privind fiziopatologia şi fiziologia trombocitelor (plachetelor) cu scopul descifrării modului lor de implicare în complexul proces al aterogenezei şi al complicaţiilor aterosclerozei constituite, reprezintă una dintre cele mai constante preocupări în cercetarea medicală din ultimele decenii.

Studii experimentale şi clinice, studii epidemiologice transversale şi longitudinale (retrospective şi prospective), precum şi încercări de „trecere în revistă de etapă" *(review)*, privind rolul plachetelor în aterogeneză şi efectele medicaţiei antiplachetare, ocupă paginile multor publicaţii medicale.

Sîntem, cu certitudine, în faza unor accelerate acumulări cantitative, cu speranţa saltului calitativ cît mai apropiat.

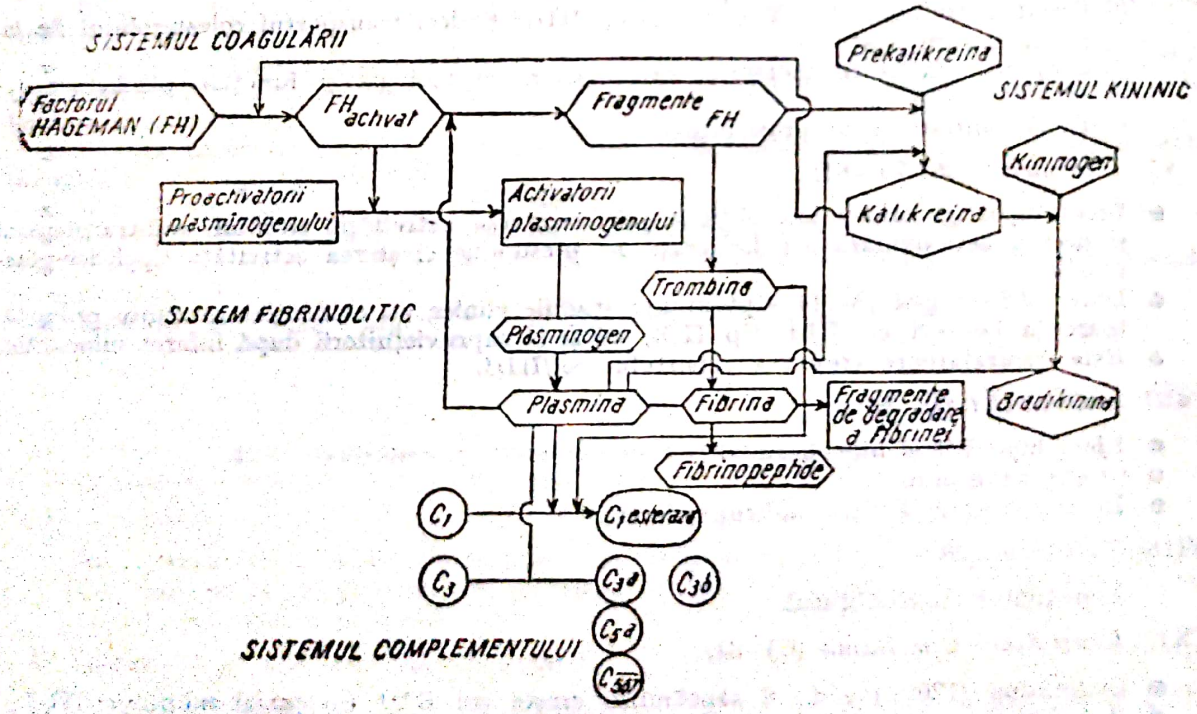


Fig. 3—12 **Interrelaţia dintre coagulare, fibrinoliză, complement şi sistem kininic.**

Scanned with OKEN Scanner

Este uimitor faptul că hemostaza, alături de funcţia de apărare imunologică, două dintre mijloacele fundamentale de conservare ale vieţii (este adevărat, dintre cele mai „tinere" filogenetic) îşi arată în ultima vreme „al doilea tăiş." Remarcăm şi faptul că aceste sisteme sînt destul de strîns intricate ((Fig. 3.12).

Pentru a sublinia modul complex în care hemostaza este implicată în ateroscleroză amintim că placa aterosclerotică se poate complica fatal, atît prin hemoragie cît şi prin tromboză.

III.2.1. BREVIAR DE BIOCHIMIE CLINICĂ A HEMOSTAZEI

Hemostaza este un ansamblu de procese fiziologice, prezent la toate fiinţele vii dotate cu un sistem vascular închis, care are rolul de a împiedica moartea prin hemoragie sau tromboză, obturînd breşele apărute în acest sistem şi/sau restabilind circulaţia în segmentele obstruate prin tromboză (1).

Hemostaza se derulează prin activarea concomitentă, însă secvenţială a patru evenimente: vasoconstricţia, formarea trombului plachetar, coagularea şi fibrinoliza (Fig. 3.13). Aceste evenimente ale hemostazei fiziologice implică participarea a trei elemente majore: peretele vascular, sîngele şi forţele hemodinamice.

1. Peretele vascular*

Răspunsul vascular normal la traumă constă în vasoconstricţie, cu intenţia de a devia sîngele din aria traumatizată (2, 3). Acest răspuns nu poate realiza hemostaza completă decît, eventual, în vasele mici (3).

Endoteliul vascular (intima) integru reprezintă o barieră selectivă, tromborezistentă (1, 4). Este format din celule obligatoriu dispuse unistratificat (5), cu un *turnover* relativ lent (cu excepţia unor „zone calde"). Spre deosebire de endoteliul fenestrat al capilarelor, celulele endoteliale arteriale sînt relativ strîns solidarizate de multiple interdigitaţii (6).

Pentru a explica tromborezistenţa endoteliului vascular au fost sugerate mai multe ipoteze care fie nu au fost confirmate,

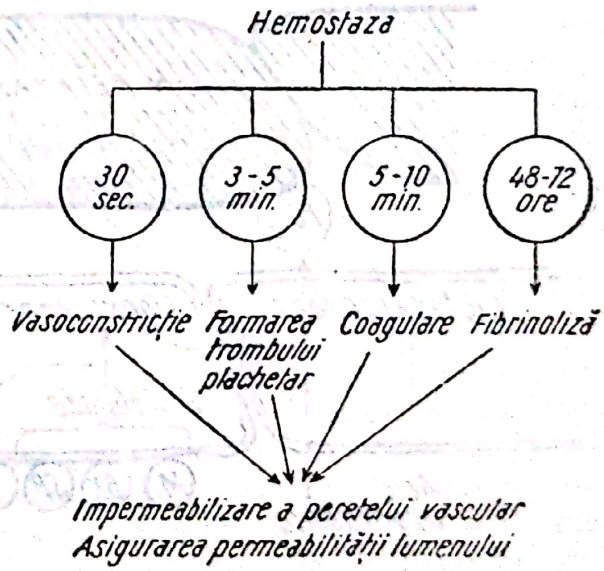


Fig. 3—13 Fazele hemostazei fiziologice.

* Ne vom referi în principal la peretele arterial. Detalii cu privire la rolul peretelui arterial în aterogeneză sînt redate în capitolul I.2.

Scanned with OKEN Scanner

fie nu pot explica individual şi complet această proprietate. De reţinut sînt următoarele (4):

— prezenţa glicocalixului, strat electronegativ, pe faţa luminală a celulelor endoteliale;

— prezenţa alfa$_2$-macroglobulinei, cu rol inhibitor asupra unor proteaze ale coagulării şi fibrinolizei;

— prezenţa colagenului tip V pe suprafaţa endoluminală, rezistent la agregarea plachetară;

— sinteza şi secreţia endoluminală de prostaciclină (PGI_2);

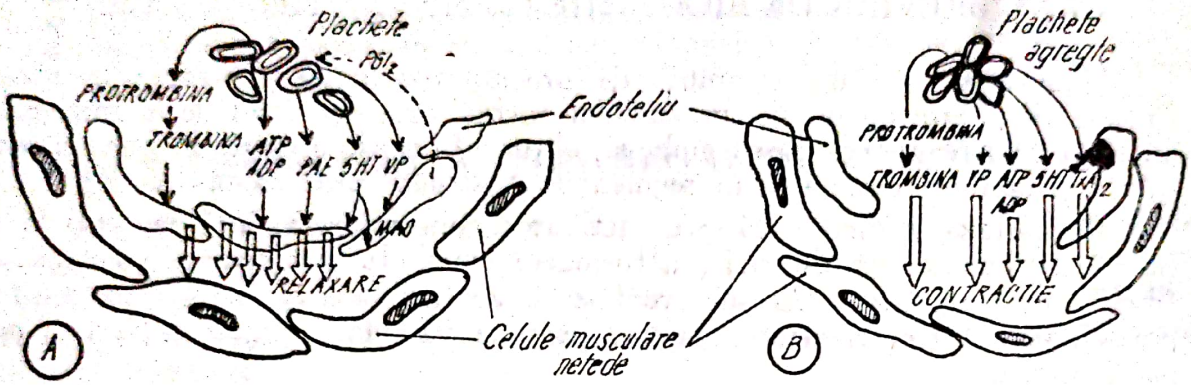


Fig. 3—14 Rolul endoteliului în „protecţia" vasului (12).
A — vas cu endoteliu intact; B — vas cu endoteliu traumatizat. 1—PAF: factorul activator plachetar; 2—VP: vasopresina; 3—5HR: 5 hidroxitriptamina 4—MAO: monoaminooxidaza.

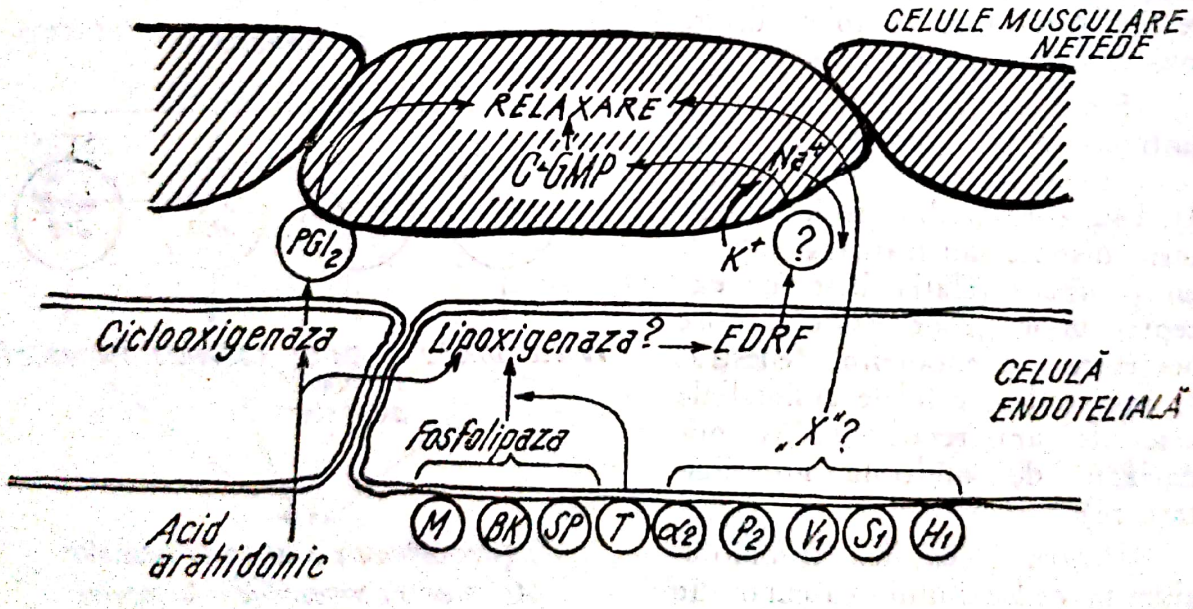


Fig. 3—15 Mecanismul de relaxare vasculară, mediat de endoteliu (12).
1—EDRF—factorul (factorii) de relaxare derivat din endoteliu; 2—M: receptor muscarinic; 3—BK receptor bradikininic; 4—SP: receptor pentru substanţa P; 5—T: receptor pentru trombină; 6—alfa$_2$: receptor alfa$_2$ adrenergic; 7—P_2; receptor P_2—purinergic; 8—V_1: receptor V_1—vasopresinergic; 9—S_1: receptor S_1—serotoninergic; 10—H_1: receptor H_1 histaminergic; 11—cGMP: ciclic guaninmonofosfat; 12—„x" mediator (mediatori) necunoscut.

Scanned with OKEN Scanner

— prezența proteinei C și producerea de activatori locali ai plasminogenului.

Un fapt confirmat la ora actuală este că aderența plachetelor la stratul subendotelial (în cazul soluțiilor de continuitate ale endoteliului) depinde de prezența fracțiunii von Willebrand a factorului VIII (3, 7).

Sintetizînd și secretînd o serie de substanțe, endoteliului îi revine un rol important în protecția, relaxarea vasului și în hemostază. Dintre acestea amintim: factorul relaxant derivat din endoteliu (EDRF) (8, 9), factorul activator plachetar (PAF) (10, 11) și PGI_2 (1, 2, 5) (fig. 3.14 și 3.15).

Stratul subendotelial, flancat la exterior de membrana limitantă elastică internă este deosebit de trombogen, fiind capabil să activeze simultan atît plachetele cît și factorii coagulării și fibronolizei. Este constituit din colagen, fibronectină și glicozaminoglicani (1).

2. Sîngele

Trombocitele (plachetele)

A trecut mai mult de un secol de la descoperirea de către Osler (1864) a acestor fragmente celulare aparent simple care sînt plachetele sanguine. Abia în ultimele două decenii, odată cu introducerea microscopiei electronice am fost puși în fața realei complexități morfologice și funcționale a trombocitelor (13).

Reamintim faptul că plachetele au o formă discoidală cu diametrul de aproximativ 2—3 microni și cu volumul de 6—8 microni^3. În condiții normale se găsesc în număr de 150 000—300 000/mm^3 de sînge, masa circulantă reprezentînd însă doar 2/3 din masa totală de trombocite, restul de 1/3 fiind sechestrate în splină. Durata medie de viață a trombocitelor (un parametru important în aprecierea funcției lor) este de 8—13 zile. Măduva hematopoetică lansează zilnic în circulație aproximativ 35 000 de trombocite/mm^3, fiecare lob al unui megacariocit producînd aproximativ 200 de trombocite (14).

Electronomicroscopic, trombocitul cuprinde trei zone diferite morfologic și funcțional (Fig. 3.16):

— zona periferică este constituită din învelișul exterior („atmosfera" periplachetară), membrana plachetară și zona submembranară. Membrana plachetară are o structură asemănătoare cu a celorlalte celule și intervine în menținerea homeostaziei trombocitului, în aderarea și agregarea plachetară. Zona submembranară conține filamente care au rol în menținerea formei discoidale și participă la formarea pseudoporilor. La nivelul membranei plachetare au fost descriși o serie de receptori pentru factorul von Willebrand (glicoproteina I), pentru trombină (glicoproteina II) și pentru fibrinogen (13, 14).

— zona sol-gel conține microtubuli și microfilamente, constituind citoscheletul plachetar. Acesta intervine în menținerea formei plachetare și în orientarea undei de contracție care duce la eliberarea conținutului lor (2).

Scanned with OKEN Scanner

— zona organitelor conţine granulele alfa, corpii denşi, mitocondriile şi lizozomii. În trombocitele tinere unii autori au descris şi ribozomi, însă în formele adulte lipsesc complet acizii nucleici (13). Conţinutul granulelor plachetare este redat în tabelul 3.XV.

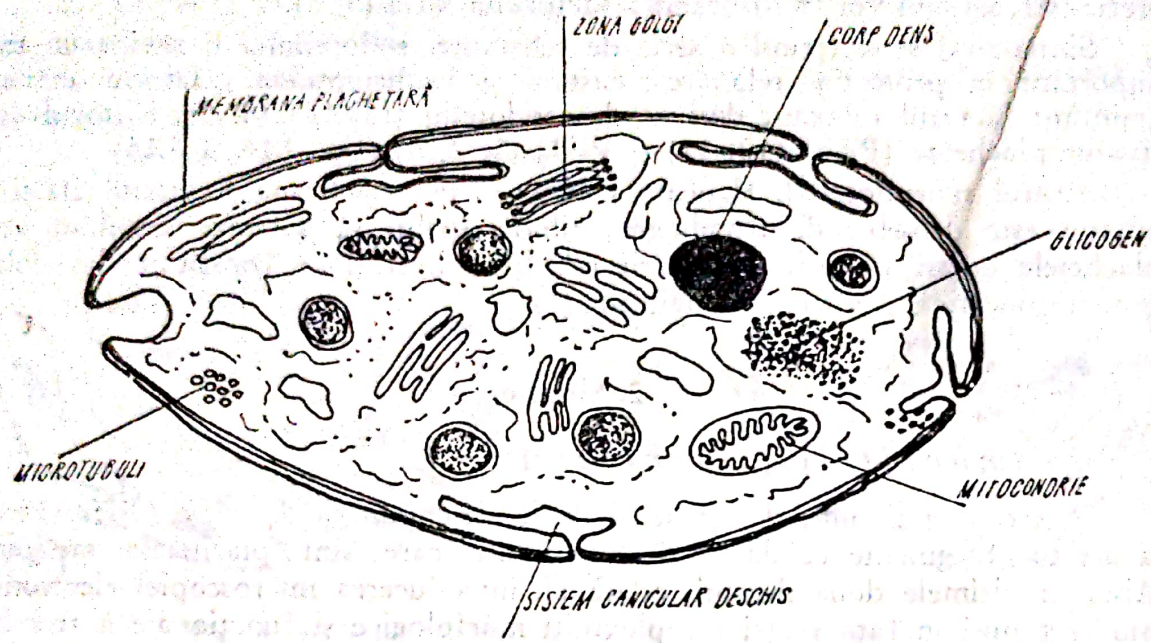


Fig. 3—16 Structura trombocitului

Tabelul 3.XV

Conţinutul granulelor plachetare (Zucker B. Marjorie, Nachmias T. Viviane-22)

Tipul granulelor	*Conţinutul*
Granulele dense (corpii denşi)	5-hidroxitriptamină (serotonină), ADP, ATP, calciu Proteine strict intraplachetare: factorul 4 plachetar betatromboglobulină factorul de creştere (mitogen) plachetar Proteine prezente şi în plasmă: fibrinogen, fibronectină, factor von Willebrand, albumină

Plachetele sînt bogate în fosfatide şi fosfolipide (fosfogliceride serinice, colin-fosfogliceride, etanolamin-fosfogliceride, inozitol-fosfatide şi sfingomielină). Dintre proteinele plachetare (50—60% din masa uscată a trombocitului) un rol aparte îi revine trombosteninei. Aceasta reprezintă aproximativ 50% din proteinele plachetare (2) şi este implicată în activitatea contractilă a plachetelor, respectiv în modificările de formă şi în reacţia de eliberare a produşilor intraplachetari. Compoziţia plachetelor este completată de un mare număr de enzime lizozomale (oxidaze, peroxidaze, dehidrogenaze, fosfataze etc.) şi enzime de oxidare a carbohidraţilor pe calea hexozo-mono-

Scanned with OKEN Scanner

fosfat (glucozo-6 fosfat dehidrogenază și 6-fosfogluconic dehidrogenază). Conținutul total în carbohidrați al plachetelor (masă uscată) este de 8,5%.

Cea mai mare parte din serotonina sanguină este stocată la nivelul plachetelor (ea nu se sintetizează aici, însă este concentrată intraplachetar prin mecanisme de transport activ și pasiv). Histamina se sintetizează și intraplachetar, dată fiind prezența histidin-decarboxilazei (2, 13). Plachetele concentrează și catecolamine însă în măsură mai mică.

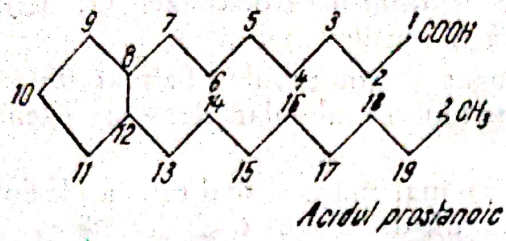
Plachetele conțin un bogat sistem tubular format din: sistemul canalicular deschis (la exterior), sistemul canalicular dens și sistemul microcanalicular circumferențial (2).

Un capitol nou și de cea mai mare actualitate în fiziologia și fiziopatologia plachetelor a fost deschis de izolarea și descrierea în 1975, de către Humberg și colab. a tromboxanului A_2 (TxA_2) și apoi în 1976, de către Moncada și colab. a prostaciclinei (PGI_2) (15, 16). PGI_2 și TxA_2 sînt derivați ai clasei 2 de prostaglandine, acizi grași cu 20 de atomi de carbon (eicosanoizi), conținînd un nucleu ciclopentan și avînd ca precursor acidul arahidonic (17) (Fig. 3.17). Acidul arahidonic (AA) este cel mai comun acid gras în fosfolipidele celulare și provine din alimentație sau din desaturarea și elongarea acidului linoleic alimentar (16). Etapa inițială, limitantă în sinteza eicosanoizilor (eritrocitele sînt singurele celule unde nu are loc această sinteză) este reprezentată de hidroliza enzimatică a AA din fosfolipidele celulare realizată de fosfolipaza A_2 și fosfolipaza C (16, 17). Aceste fosfolipaze sînt activate la rîndul lor de diverși factori chimici, fizici sau mecanici (traumatisme, bradikinină, angiotensină, vasopresină, trombină, colagen etc) (16, 18). AA astfel eliberat este transformat apoi sub influența cicloxigenazei (endoperoxid-sintetază, ECl. 14. 99. 11) în așa-zișii endoperoxizi ciclici labili PGG_2 și PGH_2 (timpul lor de înjumătățire este de aproximativ 5 minute) (17, 18). Cicloxigenaza se găsește în microzomii tuturor celulelor (excepție eritrocitele). Secvența decurge dinspre PGG_2 spre PGH_2, care prin izomerizare enzimatică sau neenzimatică trece în compușii stabili PGE_2, $PGF_2\alpha$, PGD_2. Se formează de asemenea acidul 12-OH, 5-cis, 8, 10-trans-heptadecatrienoic (HHT) și malonildialdehida (inactivă metabolic). La nivelul plachetelor o mare parte din PGH_2 este metabolizată sub influența tromboxan-sintetazei în TxA_2 (15, 16, 17, 18). TxA_2 este unul dintre cei mai puternici agenți agreganți plachetari (13, 15, 16, 17, 18, 19), avînd un timp de înjumătățire foarte scurt, de aproximativ 30 secunde, după care prin rearanjarea spontană trece în TxB_2, produs mai stabil cu aceleași proprietăți metabolice, dar mult atenuate.

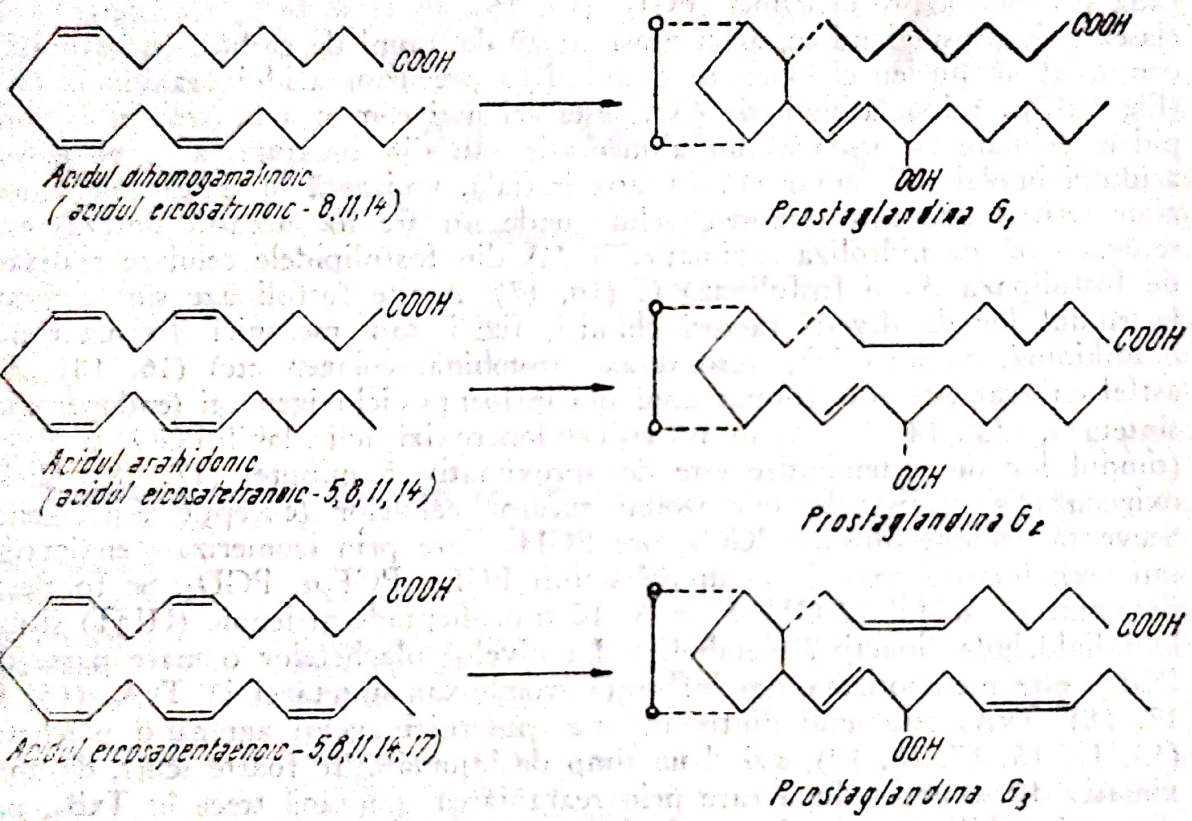
Descoperită de S. Moncada și colab. în celulele endoteliale, PGI_2 s-a dovedit, de asemenea, un produs al PGH_2, reacție catalizată de prostaciclin-sintetază. PGI_2 este pînă la ora actuală, cel mai puternic agent antiagregant plachetar endogen cunoscut (16, 17, 19), avînd și un intens efect vasodilatator (18, 20, 21). PGI_2 are de asemenea, un timp de înjumătățire scurt, de aproximativ 2—10 minute, după care trece spontan în derivatul ei inactiv 6-keto-$PGF_1\alpha$. Se discută încă la ora actuală dacă PGI_2 este un produs metabolic cu efecte strict locale sau generale (asemănător hormonilor) (15). În condiții normale, nivelul ei plasmatic este redus. Este controversată și problema modificărilor nivelului PGI_2 în ateroscleroză, unele cercetări constatînd ni-

Scanned with OKEN Scanner

vele mai scăzute (şi implicînd acest fapt în patogenia aterosclerozei), în schimb alţi autori raportează nivele semnificativ crescute pe care le atribuie stimulării endoteliale intense şi continue (20). Subliniem un fapt semnificativ şi anume că plachetele nu sintetizează PGI_2, însă se pare că endoperoxizii



Acidul prostanoic



Acidul dihomogamalinoic (acidul eicosatrinoic - 8,11,14)

Prostaglandina G_1

Acidul arahidonic (acidul eicosatetranoic - 5,8,11,14)

Prostaglandina G_2

Acidul eicosapentaenoic - 5,8,11,14,17)

Prostaglandina G_3

Fig. 3—17 Acizi graşi poliinesaturaţi precursori ai prostaglandinelor din clasele 1, 2, 3.

ciclici sintetizaţi intraplachetar pot servi ca precursori pentru sinteza endotelială de PGI_2 (17).

Prostaglandinele şi tromboxanii sînt metabolizaţi în proporţie de peste 95% la „primul pasaj" în plămîn. Faptul că PGI_2 nu suferă acest catabolism pulmonar constituie unul din argumentele celor care consideră PGI_2 ca un hormon circulant (J. D. Smith şi colab. M. L. Steer, citat de 17).

Studiile efectuate de Hamberg, Sammuelsson şi Borgeat, în perioada 1974—1976 au dus la izolarea unei noi căi de metabolizare a AA catalizată de o altă oxigenază, lipooxigenaza şi la descrierea unei noi clase de eicosa-

Scanned with OKEN Scanner

noizi, leucotrienele, identificate la nivel plachetar, dar şi în plămîn, perete vascular şi epicard (16).

În fig. 3.18 redăm o schemă integrativă a metabolismului acidului arahidonic la nivelul plachetelor şi endoteliului (2).

Se găsesc, de asemenea, adenilat-ciclaza şi fosfatidil-inozitoli care „traduc" informaţii extracelulare pentru mesagerii secundari cAMP şi calmodulină, asupra cărora vom reveni mai jos.

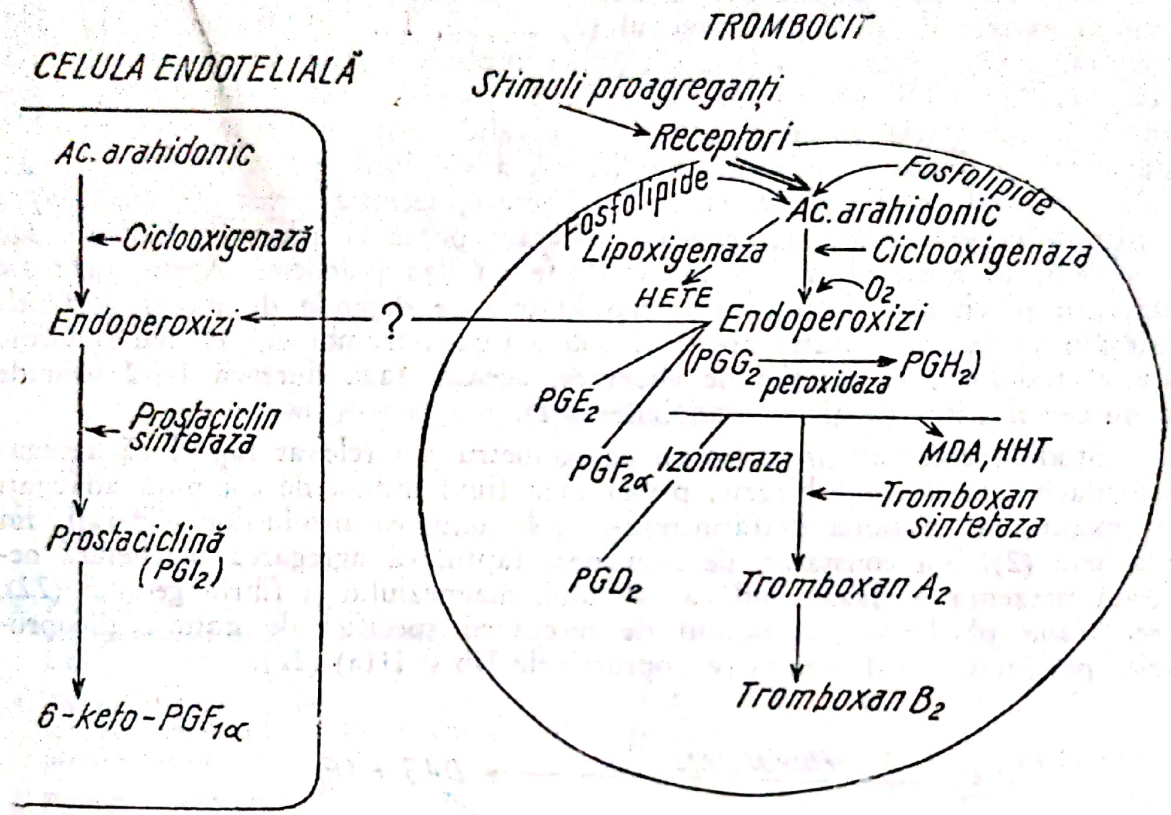


Fig. 3—18 Metabolismul acidului arahidonic la nivelul celulelor endoteliale şi al plachetelor.

Implicarea plachetelor în hemostază a arătat în ultimii ani aspecte noi. Se ştia faptul că ele intervin în accelerarea coagulării prin factorul 3 plachetar (o fosfolipoproteină membranară cu structură încă neidentificată), care catalizează interacţiunea dintre factorul Xa, V şi calciu în activarea protrombinei. Elementul nou este faptul că plachetele pot iniţia coagularea fie prin modificarea suprafeţei lor sub acţiunea ADP şi activarea factorului XII. (Walsh, 1974, 1978) fie, în cursul stimulării cu colagen, direct prin activarea factorului XI. În afara efectului de neutralizare al heparinei (K. L. Kaplan şi colab., 1979) rolul factorului 4 plachetar este în continuare puţin cunoscut.

Evenimentul fazei plachetare a hemostazei se desfăşoară rapid şi secvenţial şi constă în activare, aderare şi agregare.

Plachetele activare diferă de cele normale prin următoarele (J. Vermeiyen şi colab., citat de 2):

— pierderea formei discoidale, devenind sferice cu multiple prelungiri („plachete spinoase");

— au capacitatea de a declanşa coagularea, stimulînd formarea de trombină, care la rîndul ei este un puternic stimulator al agregării plachetare;

— au o mobilitate electroforetică diminuată;

— pot forma conglomerate, reversibile însă, plachetele putînd reveni la forma iniţială.

Activarea plachetară, atît *in vitro* cît şi *in vivo*, poate fi declanşată de stimuli extrem de diverşi: colagenul (2, 13, 15, 17, 22), trombina (13, 22), serotonina (22), epinefrina (13, 15, 22), complexe antigen-anticorp (22), PAP (10, 11, 23), ADP (2, 13, 15, 17, 22). Se pare că toţi aceşti stimuli acţionează pe receptori specifici situaţi la nivelul membranei plachetare (22). Plachetele activate şi cu forma modificată aderă între ele şi de peretele vascular, urmînd reacţia de descărcare (eliberare, secreţie, *releasing reaction*) a conţinutului granulelor. Reacţia de eliberare poate fi selectivă, parţială sau completă, în acest ultim caz încheindu-se cu liza plachetei. Aceste faze ale activării plachetare decurg cu o rapiditate care depinde de intensitatea stimulului şi de concentraţia acestuia. Sub acţiunea trombinei, cel mai puternic stimul fiziologic al reacţiei de eliberare, această fază durează 1—2 secunde şi nu necesită intervenţia eicosanoizilor (22).

Studiile efectuate *in vitro* cu agregometrul au relevat faptul că agregarea plachetară decurge bifazic, prima fază fiind indusă de compuşii adăugaţi în mediu, iar a doua desfăşurîndu-se sub acţiunea produşilor eliberaţi din plachete (2). S-a constatat, de asemenea, faptul că agregarea plachetară necesită prezenţa în faza fluidă a calciului, magneziului şi fibrinogenului (22), membrana plachetară dispunînd de receptorii specifici de natură glicoproteică pentru acesta din urmă (glicoproteinele IIb şi IIIa) (22).

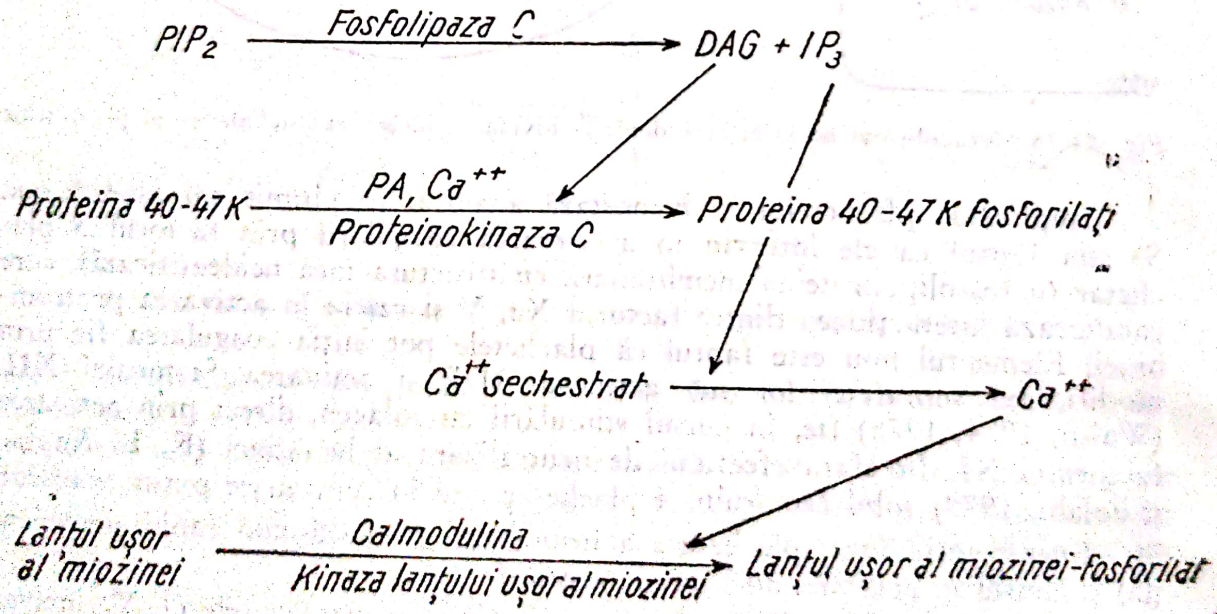


Fig. 3—19 Model ipotetic privind secvenţele activării plachetare în etapa post-receptor.
1—PiP_2 — fosfatidilinozitol 4, 5 — bifosfat; 2—DAG: diacil glicerol; 3—PA: acid fosfatidic.

Extrapolarea acestor studii din *vitro in vivo* este încă discutată, succesiunea celor două faze ale agregării nefiind întotdeauna obligatorii (ADP-ul în concentrații mari induce agregarea într-o singură fază).

Preocupările actuale în domeniul fiziologiei și fiziopatologiei trombocitului vizează rolul citoscheletului plachetar în dinamica modificărilor de formă, a reacției de eliberare și a agregării, modul de acțiune al diverșilor stimuli la nivelul membranei plachetare și rolul mesagerilor secundari (22). În fig. 3.19 este redat un model ipotetic privind secvențele care urmează interacțiunii stimulreceptor membranar plachetar (22).

Faza plasmatică a hemostazei (coagularea sîngelui și fibrinoliza)

Un complex de factori preformați, care circulă sub formă inactivă și a căror activare și acțiune decurge secvențial, participă la realizarea de fibrină insolubilă (care consolidează trombusul) și apoi la dizolvarea ei. În tabelul 3.XVI sînt redați factorii coagulării, ai fibrinolizei și inhibitorii lor naturali (1, 14).

Tabelul 3.XVI

Factori plasmatici ai coagulării (Moriau M. § colab-1)

1. Factorii activării de „contact"	XII F. Hageman	— F. Fletcher	XI F. Rosenthal	— F. Flaujeat F. Fitzgerald
2. Factori care se consumă în timpul coagulării	I Fibrinogen	V Proaccelerină	VIII Globulină antihemolitică	XIII Factorul stabilizator al fibrinei
3. Factori dependenți de vit. K (complexul protrombinic)	II Protrombina	VII Proconvertina	IX Globulina antihemolitică	X Factorul Stuart-Prower
4. Factori neproteinici	IV Calciu	III Factorul tisular		

Separarea clasică în cele două căi, intrinsecă și extrinsecă, a coagulării are la ora actuală mai mult importanță didactică și experimentală, *in vivo* cele două căi intricîndu-se foarte strîns. Această afirmație se bazează pe observații oarecum paradoxale, precum faptul că hemofilicii (cu nivele scăzute de factor VIII sau IX) sîngerează anormal în ciuda unei căi extrinseci a coagulării integre sau că bolnavii cu deficiențe verificate ale fazei de contact a coagulării nu au manifestări hemoragipare (3). Experimente recente au demonstrat faptul că factorul IX poate fi activat nu numai de factorul XI ci și de complexul tromboplastină-factor VII-factor Xa (M. Zur și colab., 1980, 1982). Studii kinetice atribuie complexului tromboplastină-factor VII-factor Xa, activarea a mai mult de 50% din factorul IX (3).

Controlul fazei plasmatice a coagulării se dovedește în condiții normale, extrem de complex și eficace. El se realizează prin trei mecanisme principale: fluxul sanguin, inhibitorii biochimici ai coagulării și fibrinoliza. Fluxul san-

Scanned with OKEN Scanner

guin continuu produce scăderea concentrației locale a activatorilor coagulării prin aport de sînge proaspăt și prin îndepărtarea factorilor activați (3). Dintre inhibitorii biochimici rolul principal îi revine antitrombinei III (3, 14, 24). Un al doilea inhibitor plasmatic este alfa$_2$-macroglobulina, căreia îi revine aproximativ 25% din activitatea antitrombinică a plasmei (J. Travis, G. S. Salvesen, 1983). Un inhibitor recent descris pentru factorul V și VIII este proteina C, care este activată de trombină prin intermediul unui modulator endotelial specific, trombomodulina (P. C. Comp și colab., 1982). Trombina este efectorul principal al releului de *feedback*, de inhibare a coagulării, ea putînd distruge factorii V și VIII, putînd astfel chiar sista continuarea procesului de coagulare (M. E. Switzer și P. A. McKee, 1977). Plasmina poate, de asemenea, cliva factorii V și VIII, implicînd astfel fibrinoliza în controlul coagulării; alfa$_2$-antiplasmina protejează circulația generală de un eventual exces de plasmină (3).

Eritrocitele și leucocitele

Departe de a juca doar rolul pasiv de consolidare a trombului fibrino-plachetar, eritrocitele și leucocitele intervin activ în hemostază prin ADP, enzime lizozomale, PAP (1, 10, 11) și prin flexibilitatea lor, un parametru important al hemodinamicii (25, 27).

O schemă integrativă a participării elementelor figurate ale sîngelui în hemostază este redată în fig. 3.20.

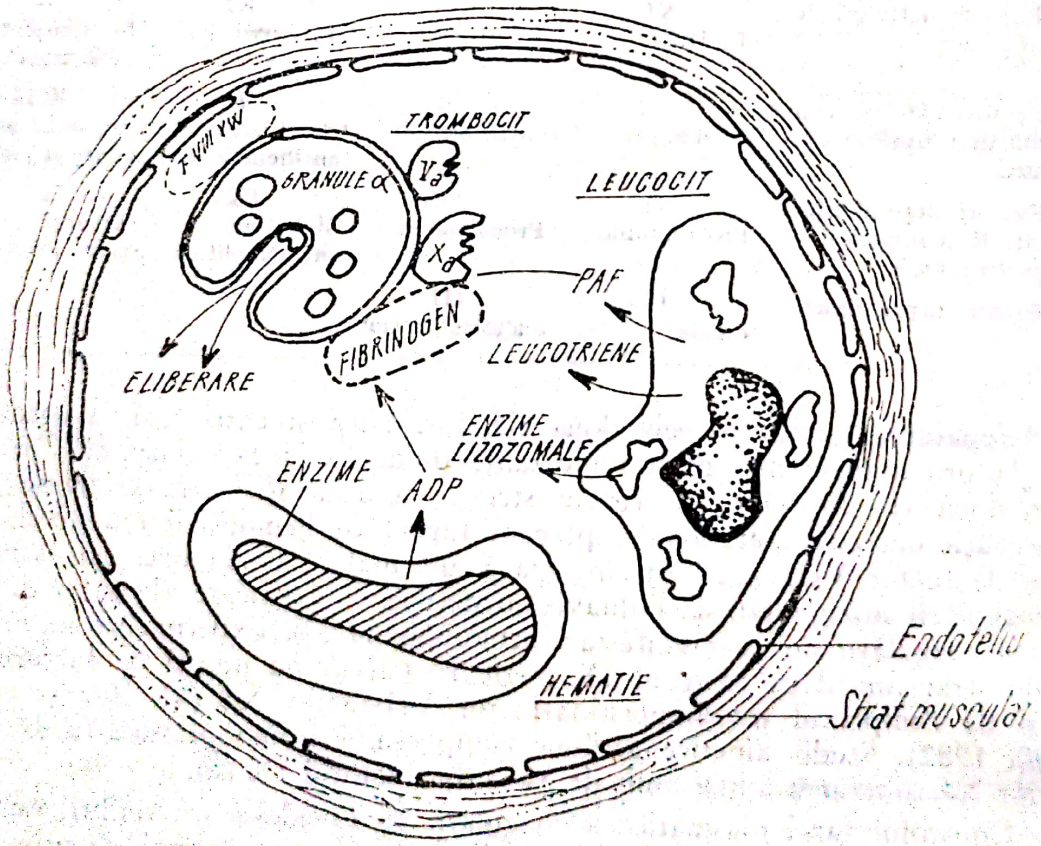


Fig. 3.—20 Elementele figurate ale sîngelui și hemostaza.

Factorii (forţele) hemodinamici

Progresele remarcabile ale fizicii fluidelor s-au răsfrînt şi asupra hemodinamicii, aceasta dovedindu-se un fenomen deosebit de complex. Sîngele, un lichid nenewtonian, reprezintă o suspensie macromoleculară într-o soluţie electrolitică, caracterele lui fizice fiind influenţate şi de prezenţa elementelor figurate (28). Au fost revizuite particularităţile geometrice ale sistemului circulator precum şi particularităţile peretelui vascular, ca şi factorii cu rol important în hemodinamică.

Sîngele exercită influenţe importante asupra peretelui vascular (stres hemodinamic) (27), în primul rînd prin aşa-zisa „forţă de forfecare" *(shear rate, force de cissaillement)*, care este direct proporţională cu direcţia de curgere (putînd fi asimilată, practic, cu energia cinetică a sîngelui). Un parametru principal în determinismul forţei de forfecare este vîscozitatea sîngelui (25, 27, 28). Vîscozitatea sîngelui este determinată, la rîndul ei, de hematocrit, de nivelul proteinelor plasmatice, de gradul de agregare al eritrocitelor şi plachetelor şi de flexibilitatea eritrocitelor (în microcirculaţie intervin şi alţi factori) (1). Vîscozitatea poate fi influenţată, de asemenea, indirect, de pH-ul sanguin, de gradul de oxigenare al sîngelui şi de concentraţia de catecolamine. Menţionăm faptul că forţele hemodinamice îşi exercită acţiunea şi asupra elementelor figurate (27).

Încă din 1856 Virchow a susţinut rolul forţelor hemodinamice în aterogeneză, fapt care a fost preluat ulterior în aşa-zisa „teorie hemodinamică a ateroscleroze" (Turnbull, 1915, Texon 1960, Fry 1973, Rodbard 1974, cit. de 27). Această teorie susţine intervenţia forţelor hemodinamice în producerea leziunilor endoteliale iniţiale, precum şi în activarea plachetelor (5, 6, 27). Studii recente însă (29) bazate pe investigaţii *in vivo* pun sub semnul întrebării această teorie. S-a constatat astfel că tendinţa plachetelor de a adera spontan la endoteliu, la viteze fiziologice de curgere a sîngelui, este foarte puţin evidentă. Totuşi forţe de „forfecare" modificate pot exercita influenţe particulare asupra aşa-ziselor „zone calde", de reînnoire accelerată a endoteliului. O constatare interesantă în acest context este accelerarea *turnover*-ului endotelial în hipertensiunea arterială experimentală (H. P. Payling-Wright, 1972). S-a încercat chiar şi o evaluare matematică a relaţiei plachete-endoteliu (29). Astfel, considerînd diametrul mediu al plachetelor umane de 1,5 μm, viteza lor de curgere într-o arteriolă la un μm distanţă de endoteliu este de 10—100 μm/sec. În aceste condiţii un trombocit va trece prin faţa unei leziuni endoteliale de 100 de μm în maximum 10 msec. S-a constatat însă că timpul necesar activării plachetare este de aproximativ 100—200 msec. În aceste condiţii s-a emis ipoteza conform căreia unul din factorii care ar putea da timpul necesar activării plachetelor este curgerea turbulentă în anumite porţiuni şi prinderea plachetelor în vîrtejul unde ele pot fi stimulate de diverşi factori eliberaţi local (fig. 3.21).

În mod sigur viitorul va defini mai precis rolul şi locul forţelor hemodinamice în hemostază şi aterogeneză.

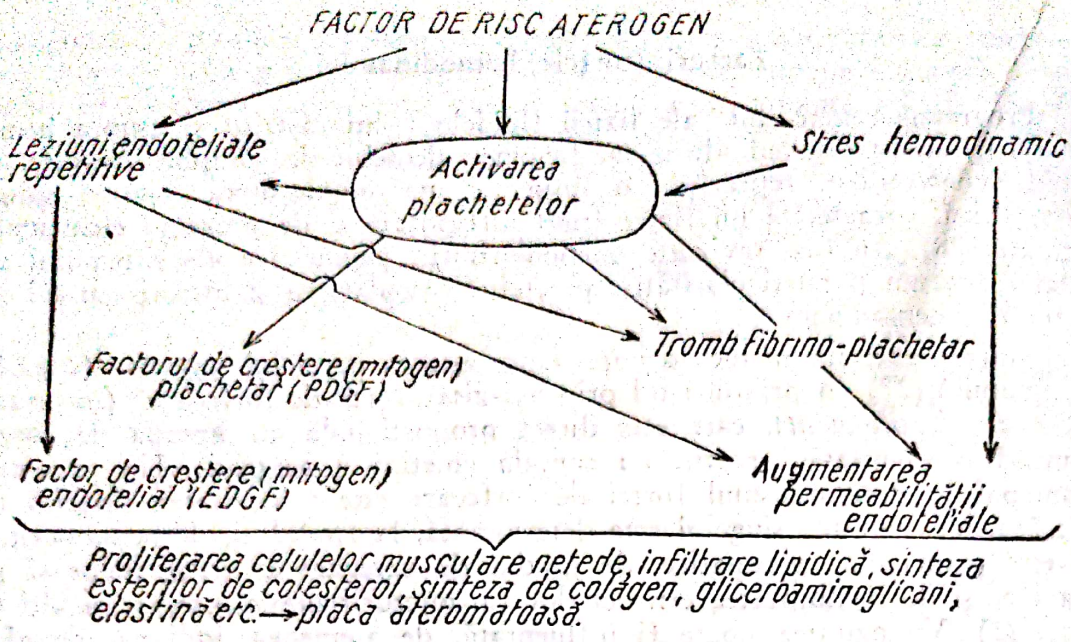


Fig. 3—21 Formarea plăcii aterosclerotice, rolul plachetelor.

III.2.2. NOSOLOGIA STĂRILOR DE HIPERCOAGULARE-HIPERAGREGARE. EVALUARE ŞI PATOGENEZĂ

Dat fiind faptul că tromboza şi trombembolismul complică cel mai frecvent (şi adeseori fatal) leziunile aterosclerotice şi pentru că hipercoagulabilitatea rămîne o ipoteză patogenetică în aterogeneză (W. C. Roberts, A. G. Morrow, 1976) (citat de 30), evaluarea şi descifrarea patogenezei „stărilor de hipercoagulabilitate" rămîne un deziderat major. Căutarea modalităţilor de detectare a stării „pretrombotice", modalităţi sensibile şi specifice, preocupă în continuare atît cercetătorii cît şi practicienii (31). Kitchens defineşte starea de hipercoagulare din punct de vedere clinic, ca „o condiţie în care o persoană are un risc crescut pentru dezvoltarea trombozei în situaţii în care subiecţi normali nu dezvoltă acest fenomen sau acele condiţii în care se dezvoltă o tromboză excesivă în situaţii în care alţi subiecţi realizează un eveniment trombotic minim sau chiar subclinic".

Din păcate, nu există la ora actuală criterii unanim acceptate de evaluare a stării de hipercoagulare. Au fost propuse şi experimentate pe parcursul anilor o serie de teste cum sînt: determinarea trombinei generate intravascular, determinarea fibrinei, a fragmentelor de degradare a fibrinei, dozarea complexelor alfa$_2$-antiplasmină-plasmină, dozarea TxB_2, a PGI_2, a beta-tromboglobulinei, a factorului X plachetar (31). Deşi aceste teste şi-au dovedit valoarea experimentală, o serie de aspecte limitează drastic valoarea lor practică:

— aspecte tehnice legate de prelevarea şi prelucrarea sîngelui;
— interferenţe cu activatori nespecifici (traumatismul tisular, inflamaţia);
— modificări obiectivate de aceste teste sînt frecvent consecinţa şi nu cauza trombozei;
— nici unul dintre aceste teste nu corespunde criteriilor de specificitate şi de sensibilitate practică acceptate.

Trecînd cu vederea aceste incertitudini aparent descurajante vom aborda în continuare cîteva aspecte practice legate de evaluarea clinică a stării de hipercoagulare-hiperagregare în relaţie cu ateroscleroza.

Există dovezi, practic de necontestat, că factorii de risc ai aterosclerozei (factorii genetici, vîrsta, sexul, fumatul, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, obezitatea, diabetul zaharat, tipul comportamental) produc modificări demonstrabile experimental ale hemostazei:

— odată cu înaintarea în vîrstă se modifică calitatea colagenului din zona subendotelială (13);
— durata medie de viaţă a trombocitelor este semnificativ mai scurtă, iar *turnover*-ul lor este mai mare la indivizii cu antecedente ereditare de ateroscleroză (32);
— hiperlipoproteinemiile modifică comportamentul plachetelor amplificînd aderarea, agregarea şi reacţia de eliberare (13, 33); cresc biosinteza plachetară de TxA_2 (studii experimentale) (34, 35), efectul mitogenic al plachetelor în serul hiperlipemic este mai evident (36), alfa-lipoproteinele au un efect inhibitor asupra unor funcţii plachetare (33), beta-lipoproteinele pot produce leziuni endoteliale (37) iar activarea factorilor plasmatici ai coagulării este augmentată la hiperlipemici (38);
— nicotina are un efect descuamativ asupra endoteliului, creşte permeabilitatea endotelială, scade producerea de PGI_2, creşte gradul de stres hemodinamic (39), creşte agregabilitatea plachetară (atît ca efect acut cît şi cronic 29), deşi asupra acestui efect nu există unanimitate de păreri (40);
— la diabetici s-au constatat nivele crescute ale fibrinogenemiei şi ale factorului von Willebrand (B. S. Coller şi colab., 1978), un *turnover* crescut al fibrinogenului (40), nivele crescute de beta-tromboglobulină, de TxB_2 şi de factori VII şi X (41, 42);
— hipertensiunea arterială accentuează net stresul hemodinamic asupra peretelui arterial şi al plachetelor (27);
— stresul psihic poate modifica vîscozitatea sîngelui (1) şi gradul de agregabilitate plachetară (44).

Participarea plachetelor la evenimente clinice (moarte subită, ischemie miocardică silenţioasă, aritmii), ischemii cerebrale tranzitorii legate de complicarea plăcii aterosclerotice este mult discutată la ora actuală (44, 45, 46). Plachetele sînt implicate, de asemenea, în cel puţin două dintre mecanismele patogenetice ale anginei pectorale, vasospasmul şi complicarea plăcii aterosclerotice (3, 47). Tot mai multe argumente se acumulează în favoarea participării plachetelor în patogeneza anginei pectorale instabile (47, 48, 49, 50). Se atribuie în plus plachetelor un posibil rol în extinderea zonei de ischemie

Scanned with OKEN Scanner

în cursul infarctului miocardic acut, prin produşii plachetari eliberaţi în amonte de trombusul obstruant. De altfel, în cursul infarctului miocardic acut au fost evidenţiate în circulaţie aşa zisele plachete ischemice care sînt hiperagregabile la stimularea cu ADP atît *in vivo* cît şi *in vitro* şi sînt relativ rezistente la inhibarea cu PGI_2 (53). S-a constatat că „plachetele ischemice" produc o cantitate aproape dublă de TxA_2. Implicarea plachetelor în primele faze de evoluţie ale infarctului duce la „oboseala plachetară" manifestată prin scăderea producerii de TxA_2 şi a conţinutului de beta-tromboglobulină (53).

Unele studii (neconfirmate însă de alţi cercetători) au remarcat un oarecare paralelism între gradul activării plachetare, apreciat prin dozarea factorului 4 plachetar şi modificările EKG în cursul testului la efort (51).

În general vorbind, patologia ocluzivă arterială cronică sau episodică, trombotică sau vasospastică, are ca substrat patogenetic în mod sigur două dintre elementele clasicei triade a lui Virchow; leziunea endotelială (repetitivă în ateroscleroză) şi modificările de hemostază (chiar dacă greu de evidenţiat clinic şi foarte probabil locale). Aceste două evenimente se pot amorsa reciproc şi se întreţin ulterior reciproc, într-un adevărat cerc vicios. Am putea specula în continuare, că locul stazei din triada Virchow este preluat în patologia arterială de forţele hemodinamice modificate.

În ciuda importantului material clinic şi experimental putem constata (nu fără o oarecare dezamăgire) că, cel puţin pînă la ora actuală, definirea stărilor de hipercoagulare-hiperagregare rămîne oarecum empirică, acelaşi lucru putîndu-se afirma şi despre indicaţiile de influenţare farmacologică a acestora. Ne bazăm, în continuare, indicaţiile pe prezenţa şi analiza critică, strict individualizată a factorilor de risc mai sus amintiţi sau pe prezenţa patologiei arteriale ocluzive (coronariană, cerebrală sau periferică) manifestă clinic (54). Concluziile recente ale unui mare studiu prospectiv Northwick Park Heart Study (5) aduc oarecari speranţe, susţinînd că starea de hipercoagulare nu este un simplu concept ci o anomalie demonstrabilă în care particularităţile sîngelui influenţează aterogeneza şi complicaţiile ei.

Redăm în tabelul 3.XVII o propunere de clasificare a stărilor de hipercoagulare (30) a cărei utilitate practică urmează să fie verificată în viitor.

III.2.3. FARMACOLOGIA MEDICAMENTELOR ANTIAGREGANTE PLACHETARE

Argumentele inhibării farmacologice ale activităţii plachetare provin din constatările experimentale conform cărora aderarea plachetelor la endoteliu şi agregarea lor reprezintă un eveniment iniţial în dezvoltarea trombozei arteriale şi a trombembolismului precum şi foarte probabil, în dezvoltarea sclerozei (L. A. Barker, J. I. Ritchie, 1980).

S-a dovedit că un mare număr de compuşi chimici inhibă *in vitro* funcţiile plachetare. Dintre aceştia doar o mică parte au fost experimentaţi *in vivo*, în primul rînd datorită faptului că cei mai mulţi dintre ei au severioase efecte toxice la dozele necesare pentru obţinerea efectului inhibitor asupra plachetelor. Inhibiţia plachetară nu este un fenomen biologic bine ca-

Tabelul 3.XVII

Clasificarea stărilor de hipercoagulare (Kitchens S.C-30)

Clasa	*Mecanism A (demonstrat practic şi teoretic)*	*Mecanism B (probabil)*	*Mecanism C (necunoscut)*
I (asociere evidentă, trombembolismul este o complicaţie majoră)	Deficit de antitrombină III Deficit de proteină C Anomalii ale plasminogenului Sindromul nefrotic	Traumatism tisular Cancer CID Proteze biologice Policitemia Disfibrinogenemia Inhibitori ai activării plasminogenului Deficit ai activatorilor plasminogenului	Trombangeita obliterantă Boala Behçet Hemoglobinuria paroxistică nocturnă Homocistinuria
II (asociere probabilă, trombembolism frecvent)	Fibrilaţia atrială Staza Deficit de proteină S	Cardiomiopatii Deficit de F 12 Fumat Insuficienţa hepatică Graviditatea	Contraceptive orale Prolaps de valvă mitrală Anemia falciformă Deficit de PGI_2 Vîrsta
III (asociere posibilă, trombembolism ocazional)	După adm. de streptokinază În timpul adm. de EAC	Hiperlipemia Obezitatea Sedentarism	Trombocitoza Diabetul zaharat După adm. de heparină După adm. de cumarinice Creşterea nivelului factorilor coagulării Grupa de sînge Rasa

racterizat. Se defineşte ca inhibiţia unor fenomene legate de reactivitatea fiziologică a plachetelor cum sînt: modificările de formă, modificările în structura glicoproteinelor membranare, aderarea, agregarea şi generarea de factori procoagulanţi (J. Vermylen şi colab., 1983).

Termenul de medicamente antiplachetare acoperă o gamă largă de compuşi cu mecanisme diferite de acţiune, unii dintre ei introduşi în terapie pentru alte scopuri (56). Multe dintre experimentele clinice (trialuri) care au vizat eficacitatea terapiei antiplachetare au dat rezultate contradictorii (una dintre explicaţii fiind şi faptul că la data începerii şi desfăşurării acestor experimente existau relativ puţine date privind biodisponibilitatea, distribuţia şi relaţia doză-efect, referitoare la aceste medicamente, constatîndu-se retrospectiv că în multe situaţii s-au folosit doze suboptimale. De altfel, aşa cum am subliniat în paragrafele precedente, acumularea cunoştinţelor privind fiziologia

Scanned with OKEN Scanner

plachetelor şi implicarea lor în hemostază şi aterogeneză, evoluează în continuare paralel cu acumularea de date privind medicaţia antiagregantă plachetară, ambele domenii oferindu-şi reciproc informaţii. În acelaşi timp continuă să constituie o dificultate extrapolarea constatărilor *in vitro* pentru *in vivo*. Amintim ca exemplu, faptul că în plasma citratată bogată în trombocite, agregarea indusă de ADP este bifazică în timp ce în medii cu concentraţii fiziologice de calciu, agregarea decurge într-o singură fază (în primul caz medicamentele care blochează formarea de TxA_2 au un efect inhibitor asupra agregării iar în al doilea caz acest efect lipseşte).

Din numărul mare de compuşi cu acţiune antiplachetară cei care au pătruns în practica clinică pînă la ora actuală sînt aspirina, dipiridamolul şi sulfinpirazona (2, 43, 57, 58).

1. Clasificare şi noţiuni generale de farmacologie

În condiţiile în care au rămas încă suficiente aspecte neelucidate privitor la mecanismul de acţiune al medicamentelor cu efect antiplachetar şi în condiţiile în care din punct de vedere clinic aceste substanţe sînt extrem de diverse, orice încercare de clasificare are o doză de arbitrar.

J. Vermylen, G. de Gaetano şi M. Verstraete au propus în 1973 (2) o clasificare bazată pe locul de acţiune al acestor medicamente:

1. medicamente care antagonizează stimulii agregării la nivel mebranar,
2. medicamente care blochează transmiterea stimulului de la nivelul membranei plachetare,
3. medicamente care blochează reacţia de eliberare a compuşilor intraplachetari,
4. medicamente care blochează producerea de energie şi deci, atît faza de transmitere a stimulului cît şi reacţia de eliberare, care sînt energodependente.

O clasificare mai recentă şi mai frecvent citată este cea propusă de Packham şi Mustard (43, 59):

1. medicamente care inhibă formarea de TxA_2
   a) inhibitori ai fosfolipazei şi digliceridlipazei
   b) inhibitori ai ciclooxigenazei
   c) inhibitori ai tromboxan-sintetazei
2. medicamente care cresc cantitatea de cAMP intraplachetar
   a) cu efect direct
   b) prin inhibiţia fosfodiesterazei
3. medicamente care acţionează prin alte mecanisme (unele necunoscute)
4. medicamente care inhibă funcţia plachetară indirect prin prevenirea formării trombinei sau a acţiunii ei asupra plachetelor şi fibrinogenului.

Studii recente care au dus la izolarea şi descrierea receptorilor pentru TxA_2 şi endoperoxizi (receptori TxA_2/PGH_2) (60, 61), au deschis calea pentru o nouă categorie de antiagregante plachetare, cele cu efect blocant asupra acestor receptori.

Progresele realizate în farmacocinetică și farmacodinamie se fac resimțite și în studiul medicamentelor antiagregante plachetare. Astfel, folosind modele matematice nonexponențiale și multiexponențiale, s-au făcut descrieri mai exacte ale absorbției, distribuției în diverse compartimente și eliminării acestor medicamente. S-au constatat astfel, variații uneori largi interindividuale și intraindividuale ale parametrilor farmacologici ai acestor medicamente.

Inhibiția funcțiilor plachetare poate fi reversibilă sau ireversibilă, ceea ce a impus diferențieri prin modelarea farmacodinamicii medicamentelor antiplachetare. Inhibiția reversibilă a unor funcții plachetare este legată de prezența medicamentului (sau al unui metabolit activ al său) la locul de acțiune și depinde de proprietățile farmacocinetice ale acestuia. În schimb, inhibiția ireversibilă a unor funcții plachetare (plachetele fiind celule anucleate cu proteinosinteză foarte limitată), nu este dependentă de proprietățile farmacocinetice ale medicamentului ci, în primul rînd, de rata de producere a plachetelor.

În aceste condiții, în cazul inhibiției reversibile, o anumită concentrație a medicamentului la locul de acțiune este asociată cu un anumit efect, relație valabilă teoretic în orice circumstanță, în administrări acute sau cronice, în cursul absorbției sau eliminării medicamentului. În cazul inhibiției ireversibile însă, medicamentul produce distrugerea unei componente celulare „țintă". Dat fiind faptul că acest efect este cumulativ, el depinde nu numai de concentrația medicamentului ci și de durata acțiunii. Efectul continuă să persiste chiar după eliminarea medicamentului, fiind dependent însă de rata de reînnoire a respectivei componente celulare. În administrări acute (doză unică) efectul depinde de concentrația medicamentului și de timpul de menținere al acestei concentrații. În administrările cronice intensitatea efectului este în funcție de rata de reînnoire a componentei celulare vizate și de intervalul dintre doze. Aspirina reprezintă modelul clasic pentru inhibiția ireversibilă a unor funcții plachetare.

Vom expune în continuare medicamentele antiagregante plachetare conform clasificării propuse de Packham și Mustard (adăugîndu-le pe cele cu efect asupra receptorilor TxA_2/PGH_2 și a antagoniștilor de calciu).

2. Medicamente care inhibă formarea și acțiunea TxA_2

Formarea TxA_2 este rezultatul unei succesiuni de reacții prin care se eliberează AA, are loc transformarea lui în endoperoxizii ciclici PGH_2, din care o parte sînt transformați în TxA_2. Enzimele „cheie" ale acestei succesiuni de reacții sînt fosfolipazele, ciclooxigenaza și tromboxansintetaza.

a) Inhibitori ai fosfolipazelor și digliceridlipazei

Descrisă în 1978 de Bills și colaboratori, fosfolipaza A_2 a fost considerată inițial ca singura responsabilă de hidroliza arahidonatului din fosfolipidele membranare. Începînd din 1979 însă s-au acumulat dovezi privind intervenția în același proces a fosfolipazei C și a digliceridlipazei (Rittenhouse-

Simmons, Bell şi colab., Lapetina, Cuatrecasas). Importanţa relativă a celor două fosfolipaze nu este cunoscută la ora actuală. Activarea fosfolipazelor este produsă se pare, de calciul eliberat din depozitele citosolice, sub influenţa unor stimuli ca trombina sau colagenul (43).

Efecte inhibitorii asupra fosfolipazei A_2 purificate au demonstrat o serie de antiinflamatorii nesteroidiene ca indometacinul, meclofenatul de sodiu şi flufenamatul de sodiu (Gesse, Transon, 1979). În studii cu plachete ale căror fosfolipaze membranare au fost marcate radioactiv, eliberarea AA a putut fi inhibată de o gamă largă de compuşi ca: indometacinul (Deykin, Russell, 1978), mepacrinul (Blackwell, 1978) şi corticosteroizii (Hong şi Levine). Informaţii privind efectul inhibitor al hidrocortizonului 21-succinat de sodiu asupra agregării plachetare datează din 1974 (Pierce şi colab.). Ulterior s-a demonstrat faptul că în doze mari, corticosteroizii inhibă şi alte funcţii plachetare ca aderarea şi reacţia de eliberare. Pînă la ora actuală nu există studii clinice controlate privind beneficiul efectului antiagregant plachetar al corticosteroizilor (43).

b) Inhibitorii ciclooxigenazei

Ciclooxigenaza plachetară (prostaglandin-sintetaza) este „ţinta" mai multor medicamente cu efect antiagregant plachetar, care pot bloca reversibil sau ireversibil activitatea enzimei, fie prin competiţie cu substratul, fie prin alterarea definitivă a *situs*-ului activ al acesteia (G. A. Fitzgerald, S. Sherry, 1982). Aceste medicamente aparţin clasei antiinflamatoarelor nesteroidiene, incluzînd şi un agent uricozuric, sulfinpirazona. În marea majoritate a studiilor privind inhibiţia farmacologică a ciclooxigenazei plachetare activitatea enzimei a fost apreciată prin analiza cantitativă a produşilor principali ai reacţiei cu TxA_2, TxB_2 sau malonaldehida.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (cu excepţia aspirinei) şi sulfinpirazona realizează o inhibiţie reversibilă a ciclooxigenazei prin competiţie cu arahidonatul la legarea de *situs*-ul activ al enzimei (62). Acest proces este direct proporţional cu concentraţia plasmatică a medicamentului, fiind reversibil odată cu eliminarea acestuia şi neconstatîndu-se efect cumulativ la administrări repetate. Cu excepţia indometacinului, nici unul dintre aceste medicamente nu ating nivele de inhibiţie mai mari de 95% din activitatea enzimei, ceea ce face ca activitatea lor antiplachetară să fie considerată ca limitată (cel puţin teoretic, pentru o inhibiţie plachetară eficientă este necesară suprimarea totală de TxA_2). Menţionăm în acest context faptul că agregarea plachetară se consideră, cel puţin parţial, restabilită dacă proporţia plachetelor neinhibate în circulaţie este mai mare de 10% (O'Brien, 1968, Valeri şi Feingolg, 1974, Cerskus şi colab., 1980).

Inhibînd reversibil ciclooxigenaza, antiinflamatoarele nesteroidiene blochează şi sinteza de PGI_2 la nivelul endoteliului vascular. Un studiu recent (63) demonstrează faptul că indometacinul, la concentraţii plasmatice obţinute cu doze obişnuite (2—3 × 25 mg/zi) realizează o inhibiţie completă a sintezei de PGI_2, sinteză care se reia la nivele semnificative după 24 ore de la întreruperea administrării. Menţionăm că în doze egale, indometacinul este un inhibitor al ciclooxigenazei de 100 ori mai intens decît aspirina.

Tabelul 3.XVIII

Nivelul şi durata inhibiţiei ciclooxigenazei plachetare produsă de antiflamatoarele nesteroidiene după o singură doză orală (apreciată după nivelul seric al TXB_2)

(Patrono C. § col. 62)

Medicamentul	*Doza (mg)*	*Procente din activitatea enzimatică iniţială*		
		La o oră	*La trei ore*	*La 24 ore*
Indometacin	75	2±2	2±1	50±23
Difiunisal	750	46±20	35±27	65±21
Naproxen	250	11±3	12±3	22±3
Diclofenac	50	39±7	34±6	57±3
Sulindac	200	38±16	22±2	62±33
Piroxicam	20	68±22	41±16	27±18
Ibuprofen	300	33±14	12±4	59±19

Efectele inhibării reversibile a ciclooxigenazei se repercută asupra sintezei de prostaglandine şi la alte nivele, cum sînt mucoasa gastrică şi rinichiul, ceea ce explică unele efecte adverse ale antiinflamatoarelor nesteroidiene. În tabelul 3.XVIII este redat nivelul şi durata inhibiţiei ciclooxigenazei produse de diverse antiinflamatoare nesteroidiene după o singură doză orală (62).

Sulfinpirazona (Anturan®). A intrat în farmacopee ca medicament uricozuric, la sfîrşitul anilor 50, rol al căutării unor derivaţi mai eficienţi ai fenilbutazonei (cu a cărei structură chimică se aseamănă). Plecînd de la observaţia asocierii între ateroscleroză şi gută Smithe şi Mustard au studiat durata de viaţă a plachetelor la un lot de bolnavi sub tratament uricozuric cu Anturan. Au constatat, oarecum surprinzător, o durată de viaţă semnificativ crescută a plachetelor la cei care luau acest medicament (64). Rezultatele acestui studiu au fost publicate în 1965. Deşi de la acea dată efectul antiplachetar al sulfinpirazonei a fost intens studiat, ea fiind subiectul mai multor trialuri de mare anvergură privind profilaxia secundată în infarctul miocardic (65, 66), asupra eficienţei ei terapeutice planează încă îndoieli (56).

Absorbţia sulfinpirazonei după administrare orală este rapidă şi completă, atingînd concentraţia plasmatică maximă după 1—2 ore (46), deşi există argumente pentru un metabolism preabsorbtiv (56). Legarea de albumină este intensă şi timpul de înjumătăţire este de aproximativ 2—3 ore. Mai mult de 50% se excretă nemodificată prin urină. Restul este supus unui metabolism activ, produşii de metabolism fiind un glucuronid C-conjugat, o sulfonă şi un metabolit para-hidroxilat (56), la care se adaugă o sulfidă recent descrisă (Jacobsen şi colab., 1981). O parte dintre aceşti metaboliţi se elimină pe cale biliară.

Efectul iniţial de inhibare a eliberării de serotonină din plachetele stimulante cu colagen al sufinpirozonei descris de Packham şi colab. a fost atribuit ulterior inhibării ciclooxigenazei, constatîndu-se că realizarea inhibiţiei se face în concentraţii de 100—200 μg/ml. Efectul inhibitor este produs de fracţiunea nelegată de albumină. *In vitro*, la concentraţii de 1—20 μmol/l, sulfinpirazona inhibă agregarea plachetară la stimularea cu adrenalină şi colagen şi

mai puţin pe cea realizată de ADP (J. F. Mustard, M. A. Packham, 1970, J. S. Wiley şi colab., 1979). Sulfinpirazona nu inhibă agregarea plachetelor stimulate cu doze mari de colagen sau cu trombină. Efectul inhibitor asupra plachetelor a fost constatat şi la metaboliţii sulfinpirazonei. *In vitro*, sulfida s-a dovedit a fi de 42 ori mai activă iar metabolitul parahidroxilat avînd aceeaşi intensitate a efectului cu cel al sulfinpirazonei.

Unele studii au atribuit sulfinpirazonei şi efectul de inhibare a PAF (M. Chigaurd şi colab., 1982) efect contestat însă de alţii (A. K. Pedersen şi G. A. Fitzgerald, 1985).

În ceea ce priveşte prelungirea duratei de viaţă a plachetelor anterior scurtată, s-au acumulat multe argumente (57). Weily şi Genton au constatat în 1970 creşterea duratei de viaţă a plachetelor la indivizii cu proteze valvulare la nivelul mitralei, cărora li s-a administrat 800 mg sulfinpirazonă zilnic (efectul a lipsit la doze mai mici). Unele studii au constatat de asemenea, o prelungire a vieţii plachetelor la indivizii cu cardiopatie ischemică şi atacuri ischemice cerebrale tranzitorii (46).

Alte efecte potenţial benefice ale sufinpirazonei, constatate deocamdată numai experimental, sînt: creşterea fluxului în circulaţia colaterală subendotelială în ischemia miocardică temporară (Goldstein, 1980) şi creşterea stabilităţii electrice ventriculare şi a pragului de fibrilaţie (Verrier, 1981). Aceste observaţii susţin posibilitatea ca efectele pozitive ale sulfinpirazonei la pacienţii ischemie miocardică să se realizeze şi prin mecanisme nemediate plachetar (46).

Efectele secundare ale sulfinpirazonei sînt minime şi constau în intoleranţă digestivă şi rar, hemoragii digestive la cei cu ulcer gastro-duodenal. În acest context este de menţionat faptul că spre deosebire de antiinflamatoarele nesteroidiene (excepţie sulindacul) sulfinpirazona nu inhibă ciclooxigenaza renală, neavînd astfel efect asupra filtrării glomerulare (62).

Doza de sulfinpirazonă cel mai frecvent folosită în studiile clinice efectuate a fost de 800 mg/24 ore, administrată fie în 4 prize (65), fie în două prize (67). Această doză lasă un destul de mic „spaţiu de manevră", fiind situată la limita inferioară a curbei doză-efect şi fiind foarte aproape de nivelul maxim tolerabil (56).

Aspirina (Acidul acetil-salicilic®, Aspirina calcică®) este, probabil, cel mai studiat, cel mai discutat şi cel mai utilizat în practică dintre medicamentele antiagregante plachetare, deşi asupra efectelor ei planează încă destule incertitudini.

Aspirina este instabilă atît în mediu acid cît şi alcalin şi este susceptibilă la hidroliză enzimatică spontană. În sînge, la temperatura camerei, hidroliza decurge destul de repede. Aspirina este hidrolizată parţial şi în tractul intestinal şi este absorbită în parte, ca salicilat (56). Absorbţia are loc în stomac şi intestinul subţire proximal, T 1/2 de absorbţie fiind de 4—16 min. Absorbţia soluţiilor apoase este foarte rapidă, a preparatelor sub formă de tablete este variabilă, iar a preparatelor enterosolubile încetinită şi uneori incompletă (46).

După absorbţie aspirina este hidrolizată de esterazele prezente în plasmă, eritrocite, în ficat şi în plămîn. Timpul de înjumătăţire în plasmă este de 15—20 minute, iar timpul de înjumătăţire al salicilatului, produsul de hidro-

liză, este de 2—3 ore. Hidroliza este asociată cu transferul grupului acetil liber unor proteine care sînt astfel acetilate covalent. Această acetilare a fost demonstrată pentru ciclooxigenază (G. J. Roth, P. W. Majerus, 1975), albumină, hemoglobină, unele esteraze plasmatice și unele proteine membranare celulare (P. Trinder, 1954). Acetilarea ciclooxigenazei este responsabilă de inhibiția ireversibilă a acestei enzime. S-a sugerat faptul că în locurile rapid accesibile aspirinei, cum este ciclooxigenaza plachetelor din vena portă, aceasta ar acționa direct ca și ion acetil-salicilat (68), ipoteză care ar putea explica un efect mai intens asupra ciclooxigenazei plachetare decît asupra celei endoteliale. Acetilarea acesteia din urmă ar putea fi mai puțin intensă datorită metabolizării aspirinei la primul pasaj prin ficat. Studii ulterioare au pus la îndoială intensitatea acestei acetilări presistemice a ciclooxigenazei plachetare (69).

Modul în care aspirina produce inhibiția ciclooxigenazei s-a dovedit a fi foarte complex. S-a constatat astfel, că salicilatul acționează competitiv cu acetil-salicilatul asupra unui *situs* de legare al enzimei, altul decît *situs*-ul ei catalitic. Astfel, salicilatul poate antagoniza parțial efectul inhibitor al aspirinei (70). Accesul aspirinei atît la *situs*-ul de legare cît și la cel catalitic reprezintă o condiție necesară pentru inhibiția ciclooxigenazei (aspirina acționează în același mod și asupra lipooxigenazei). La nivelul ciclooxigenazei endoteliale competiția dintre aspirină și salicilat este mai intensă, ceea ce ar putea sugera faptul că administrarea în doze egale de salicilat și aspirină poate realiza inhibiția completă a ciclooxigenazei plachetare, fără efecte asupra ciclooxigenazei endoteliale.

S-a dovedit existența competiției, în acțiunea asupra ciclooxigenazei între aspirină și indometacin (administrarea lor concomitentă anihilează efectul inhibitor de durată al aspirinei) (70).

Din punct de vedere biochimic, acetilarea ciclooxigenazei se produce la nivelul unui rest serinic din lanțul ei polipeptidic, situat probabil în vecinătatea *situs*-ului activ (G. J. Roth, N. S. Stanford, P. W. Majerus, 1975). La concentrații mici ale aspirinei, acetilarea ciclooxigenazei este rapidă și selectivă, în schimb la doze mari, administrate timp îndelungat acetilarea interesează și alte proteine. S-a constatat o relație liniară privind inhibiția ciclooxigenazei după o singură doză de aspirină variind între 0,1 și 2 mg/kg (62).

Relația doză-efect, apreciată după nivelul producției de TxB_2 a fost constatată atît la indivizi sănătoși cît și la cei cu ateroscleroză. Recuperarea activității ciclooxigenazei după o singură doză de aspirină de 100—400 mg, apare abia după 48 de ore, sugerînd ipoteza că acetilarea se produce și la nivelul ciclooxigenazei megacariocitelor. În schimb, agregarea și reacția de eliberare plachetară reapar după aproximativ 4 ore, demonstrînd faptul că acțiunea la nivelul megacariocitelor este doar parțială.

Entuziasmul inițial legat de efectul antiagregant plachetar al aspirinei este umbrit încă de așa-zisa „dilemă a aspirinei". Aceasta este legată de faptul, cel puțin teoretic, că inhibiția agregării plachetare ar putea fi contrabalansată de inhibiția sintezei endoteliale de PGI_2, cel mai important antiagregant plachetar endogen cunoscut (1, 2, 17, 62, 71, 72) Inhibiția simultană a sintezei de TxA_2 și PGI_2 a fost invocată ca explicație a rezultatelor descura-

jatoare ale studiilor clinice privind efectul antitrombotic și antiagregant plachetar al aspirinei (Gaetano G. și colab. 1982). În discutarea acestei probleme credem că trebuie să avem în vedere următoarele aspecte:

— chiar dacă inhibiția sintezei endoteliale de PGI_2 ar putea contrabalansa efectul antiplachetar al aspirinei studii clinice arată că aceasta nu duce la creșterea riscului pentru tromboză. Concluziile unui mare studiu retrospectiv efectuat la Mayo Clinic (Linos și colab., 1978) arată că incidența infarctului miocardic, anginei pectorale, a morții subite și a infarctului cerebral nu au fost diferite la un lot de bolnavi cu poliartrită rematoidă sub tratament cronic cu doze mari de aspirină față de un grup de indivizi sănătoși similari ca vîrstă și sex. Mai mult, într-un studiu anterior efectuat de Davis și Engelman s-a constatat chiar o incidență mai mică a infarctului miocardic la bolnavii cu poliartrită reumatoidă tratați cu doze mari de aspirină;

— un al doilea element care se are în vedere în discuțiile asupra „dilemei aspirinei" este că dacă durata inhibiției funcțiilor plachetare depinde de *turnover*-ul plachetar și de durata de viață a plachetelor, inhibiția ciclooxigenazei celulelor endoteliale, celule active metabolic, depinde de rata de resinteză a enzimei. Au fost efectuate studii experimentale asupra PGI_2 într-un interval de 2—36 ore de la administrarea unei doze de aspirină (Czervionke și colab., 1979, Jaffe și Weksler, 1979). În studii *in vivo*, Masolty și colab. au constatat restaurarea sintezei de PGI_2 la 24 ore după 2—3 mg/kg aspirină. La acestea se adaugă constatările lui Fitzgerald G. A. și colab., 1973, cum că administrarea continuă a 20—40 mg aspirină pe zi nu a dus la reducerea semnificativă a excreției urinare de 6-ceto-PFG, metabolitul major al PGI_2. De asemenea De Caterina și colab. în 1985, administrînd 0,4 mg/kg/zi aspirină timp de o lună la bolnavii în convalescență după infarct miocardic, au remarcat inhibiția semnificativă a sintezei de TxA_2 fără reducerea importantă a excreției de 6-ceto-$PGF_{1\,alfa}$. Și pentru că am urmărit o ordine cronologică a constatărilor, menționăm și studiul recent efectuat de Bayley și colab. (74) în care s-a observat că reluarea sintezei de PGI_2 după îndepărtarea aspirinei din mediul de cultură celulară este chiar mai precoce, fiind necesare 20—30 de minute. În acest studiu s-a avansat și ipoteza că sinteza de PGI_2 ar depinde de prezența „factorului de creștere epidermal" (EGF) (semnificația clinică a acestei constatări urmează să fie evaluată);

— un al treilea subiect de discuție în „dilema aspirinei" este cel referitor la doza optimă necesară pentru obținerea efectului antiplachetar maxim, paralel cu inhibiția minimă a sintezei endoteliale de PGI_2. Importanța acestui efect este amplificată de faptul că efectele secundare ale tratamentului cu aspirină sînt direct dependente de doza administrată. Un studiu recent (73) a demonstrat o biodisponibilitate sistemică identică, pentru doza de aspirină variind între 20—1 300 mg. În același timp, așa cum am amintit, pentru aceeași doză de aspirină, intensitatea și durata acetilării depinde în mod esențial de *turnover*-ul plachetar și de intervalul dintre doze (62). Cu toate acestea, trei studii efectuate în circumstanțe clinice diferite și folosind doze diferite de aspirină, au obținut efecte pozitive, apreciate prin reducerea cu peste 50% a episoadelor trombotice; 160 mg/zi la bolnavi cu hemodializă cronică (H. R. Harter și colab., 1979), 324 mg/zi la bărbați cu

angină pectorală instabilă (75) şi 100 mg/zi la bolnavi cu *by-pass* aorto-coronarian (76).

Administrarea discontinuă nu pare să aducă beneficii evidente (Harlex şi colab. recomandă administrarea a 40 mg aspirină la 48 ore). Adepţilor dozelor mici de aspirină li se aduce critica că se referă la doze fixe nediferenţiate în funcţie de greutatea corporală (o doză de 40 mg aspirină poate fi mică pentru un individ de 120 kg dar nu acelaşi lucru se poate spune pentru un individ de 60 kg).

— Fără a avea intenţia de a spori nelămuririle care mai planează încă, privind efectele aspirinei asupra hemostazei amintim că există argumente experimentale care arată că dacă aspirina realizează o inhibiţie eficientă a agregării plachetare induse de anumiţi stimuli folosiţi izolat, stimularea concomitentă cu mai mulţi agenţi (exemplu adrenalină + PAF) nu mai este inhibată, ori în condiţii fiziologice, în mod cert, plachetele sînt supuse acţiunii unui complex de stimuli proagreganţi (77). Chiar dacă aspirina realizează diminuarea agregării, alte funcţii plachetare importante, cum este eliberarea de PDGF, nu sînt influenţate (78). De asemenea, nu este inhibată eliberarea altor produşi intraplachetari proagreganţi ca ADP şi serotonina (43). Efectele benefice ale aspirinei în terapia aterosclerozei nu sînt atribuite în totalitate efectului antiagregant ci şi altor efecte ca cel anticoagulant (corectabil prin administrare de vitamină K) (Goldsweig şi colab. 1976), cel fibrinolitic (Moroz, 1977) şi cel de îmbunătăţire a circulaţiei coronariene colaterale şi de creştere a stabilităţii electrice ventriculare (43, 46).

— Amintim în final, faptul că unele observaţii conform cărora aspirina îşi exercită efectul antitrombotic, chiar şi la doze la care producerea de PGI_2 endotelială este complet inhibată, au pus la îndoială importanţa clinică a acetilării ciclooxigenazei plachetare (54, 62). Totuşi, prezervarea producerii antiagregantului plachetar natural cel mai eficient, PGI_2 endotelială, precum şi a PGI_2 din mucoasa gastrică şi rinichi (în condiţiile în care efectele adverse cele mai redutabile ale aspirinei sînt cele gastrice şi renale), justifică căutarea în continuare, a dozei optime de aspirină strict adecvată efectului antiagregant plachetar.

c) Inhibitorii tromboxan-sintetazei

P. Kulkarmi., M. E. Sakina şi colab. au publicat în 1976 şi 1977 primele studii cu o categorie nouă de medicamente antiplachetare (N-0,11064 şi acidul 9,11-azoprosta-5,13 dienoic), care au efect inhibitor asupra tromboxansintetazei. S-au invocat în favoarea acestei categorii de medicamente două argumente teoretice:

— nu au efect asupra sintezei de PGI_2, inhibînd selectiv numai sinteza de TxA_2;

— endoperoxizii ciclici eliberaţi şi neutilizaţi în sinteza de TxA_2 ar putea constitui un substrat excedentar pentru sinteza de PGI_2.

Preparatul cel mai experimentat este Dezoxibenul® (4 × 100 mg/zi). S-au constatat efecte asemănătoare şi la burimamida şi Levamisol®. Din păcate, rezultatele studiilor clinice nu au fost pe măsura aşteptărilor (79). Lipsa efectelor clinice aşteptate este atribuită fie supresiei incomplete a sin-

tezei de TxA_2, fie excesului de peroxizi prostaglandinici cu efect proagregant (PGE_2). Două constatări experimentale susţin aceste ipoteze şi anume: realizarea unei inhibiţii mult mai eficiente a agregării dacă inhibitorilor de tromboxansintetază li se asociază aspirină în doze mici, ceea ce reduce producerea de endoperoxizi (72) sau dacă li se asociază antagonişti ai receptorilor endoperoxizi/TxA_2 (79).

d) Antagonişti ai receptorilor pentru endoperoxizi/TxA_2

Începînd din 1975 s-a reuşit sinteza unor analogi stabili ai PGH_2 şi ulterior, pentru TxA_2. Acest lucru a permis investigaţii farmacologice mai aprofundate privind modul lor de acţiune. Una dintre consecinţele importante a acestor studii a fost descrierea unei „familii" de receptori pentru TxA_2 şi PGH_2 (D. E. Mais şi colab. 1985). Experienţele ulterioare au permis sinteza unor compuşi cu efect blocant asupra acestor receptori, aflaţi încă în studiu experimental: EP 045, HM 13177 şi AH 23848 (61). Acesta din urmă, administrat oral, s-a dovedit a fi cel mai eficient în antagonizarea efectelor TxA_2 (61).

Etapa experimentelor clinice şi a evaluării acestor compuşi aparţine viitorului.

3. Medicamente care cresc cantitatea de cAMP intraplachetar

Cele mai multe reacţii implicate în agregarea plachetară sînt inhibate în cazul în care concentraţia cAMP intraplachetar creşte peste valorile bazale (43). Conform opiniei lui Moncada S. (16), cel puţin din punct de vedere teoretic, influenţarea nivelului cAMP intraplachetar constituie una dintre modalităţile cele mai directe în obţinerea efectului antitrombotic/antiplachetar, avînd în vedere faptul că agregarea este inhibată indiferent dacă ea este mediată sau nu de calea arahidonatului.

Creşterea cantităţii de cAMP intraplachetar se poate realiza atît prin stimularea producerii lui din ATP sau ADP cît şi prin inhibiţia fosfodiesterazei (16, 18, 63). Este de reţinut, faptul demonstrat de Haslam în 1973, că în timp ce prin stimularea producerii din ATP, creşterea cAMP este importantă, prin inhibiţia fosfodiesterazei creşterile sînt mult mai modeste (43) (excepţie face situaţia în care inhibiţia fosfodiesterazei se realizează concomitent cu stimularea degradării ATP).

Studii experimentale *in vitro* şi *in vivo* au demonstrat că creşterea cAMP intraplachetar are multiple consecinţe:

— reduce aderenţa plachetelor la colagenul subendotelial (Casenave şi colab., 1978, Higgs şi colab., 1978);

— este inhibată agregarea plachetară la toţi stimulii (Mustard, Backham, 1978, Moncada, Vane, 1979);

— sînt blocați receptorii plachetari implicați în calea intrinsecă a coagulării, diminuîndu-se producerea de trombină (Jaffe, 1980, Bunting, Moncada, 1980);

— diminuă disponibilitatea receptorilor membranari plachetari pentru fibrinogen (Mustard și colab., 1978).

a. Medicamente cu efect direct

Prostaglandinele

Efectul stimulator asupra adenilciclazei al PGI_2, PGD_2 și PGE_2 este cunoscut încă din 1977 (15, 16, 43), iar ulterior acțiunea lor antiagregantă plachetară a fost atribuită acestui efect. Așa cum am afirmat mai sus, PGI_2 s-a dovedit a fi cel mai potent antiagregant plachetar cunoscut. Progresele tehnice au permis sinteza preparatelor stabile de PGI_2, ceea ce a deschis calea utilizării ei clinice. Totodată, studii experimentale au demonstrat și alte efecte ale PGI_2 care pot justifica administrarea ei în profilaxia (?!) și chiar inducerea regresiunii aterosclerozei (80). Această afirmație îndrăzneață este argumentată de următoarele:

— PGI_2 are un rol important (decisiv?) în asigurarea tromborezistenței endoteliului;

— PGI_2 (și PGE_2) au un efect de stimulare a afluxului de colesterol din celule (80). Prin intermediul creșterii cAMP, PGI_2 stimulează activitatea colesterol-ester-hidrolazei;

— încă din 1977, Bendit (16) a emis ipoteza că proliferarea celulelor musculare netede la nivelul plăcii aterosclerotice este consecința inhibării producerii de PGI_2 de către peroxizii lipidici. Un efect inhibitor asupra PGI_2 îl au și LDL, a căror aterogenitate și conținut crescut în peroxizi lipidici este cunoscut 680);

— PGI_2 a demonstrat a avea un efect general citoprotector (15, 71).

Dacă etapa eventualei profilaxii a aterosclerozei cu prostaglandine aparține viitorului, utilizarea lor în terapia organopatiilor aterosclerotice deja instalate (angina pectorală, infarctul miocardic, arteriopatii periferice) este o realitate, bazîndu-se pe efectul complex al acestora, antiagregant plachetar, vasodilatator și citoprotector (15, 16, 80). Redăm în tabelul 3.XIX cîteva preparate comerciale de prostaglandină.

Încercările de a sintetiza preparate stabile de PGI_2 au deschis calea spre o nouă categorie de compuși, așa-zișii analogi de prostaciclină. Amintim dintre aceștia analogii 5,6-dihidro, tia-prostaciclinele, analogii conținînd azot și analogii 5,9-epoxi (81). Efectele cele mai apropiate de ale prostaciclinei le-au dovedit derivații carbociclici (Carbocyclin). Studii ulterioare urmează să evalueze eficiența lor clinică.

Adenozina și derivații ei

Efectul inhibitor al adenozinei asupra agregării plachetare induse de ADP a fost descris în 1963 de Bora, și Crosa. Adenozina este rapid inactivată în plasmă sub acțiunea adenozin-dezaminazei (2). Derivatul cu cel mai

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.XIX

Preparate comerciale de prostaglandină (Flaraudenu M.-17)

Prostaglandina	*Indicația*	*Posologia*
Prostaglandina E_1 (Prostin VR)	Boli vasculare periferice Menținerea funcționalității canalului arterial	6 ng/Kg/min de 6 ore i.v. 0,1 μg/kg/min timp de 30 min, apoi 0,02—0,04 /min
Prostaglandina E_2 (Prostin E_2)	Tratamentul ulcerului gastric și duodenal Inducerea travaliului	0,5—1,0 mg/zi timp de 2—4 săptămîni p.o. 2—7 mg pe cale vaginală
Prostaglandina I_2 (Cyclo-Prostin) (Flolan)	Cardiopatie ischemică (excepție angina pectorală Prinzmetal) Boli vasculare periferice Hipertensiunea arterială severă sau malignă Hipertensiunea pulmonară Insuficiența cardiacă congestivă	2—8 mg/Kg/min 5—10 mg/kg/min i.v. 2—10 mg/kg/min. i.v.

intens efect antiagregant al adenozinei este 2-cloradenozina, ale cărei efecte toxice, însă o fac inaptă pentru uzul terapeutic. Efecte antiagregante în studii experimentale a dovedit și 2-amino-6 hidroxipurinribozidul (Kigugawa și colab., 1972).

b) Inhibitorii fosfodiesterazei

Din această clasă de medicamente, unele cu largă utilizare clinică (metil-xantinele, papaverina), s-a impus și a fost studiat ca antiagregant plachetar, dipiridamolul [2,6-bis (dietanolamino)-4,8-dipiperidinoprimido-(5,4-d) primidina]. Ulterior au fost sintetizați și alți derivați primidino-pirimidinici și tienopirimidinici (2).

Dipiridamolul (Persantin^R, Dipiridamol^R, Curantyl^R) a pătruns în arsenalul terapeutic ca și coronaro-dilatator, însă studiile ulterioare nu au dat rezultate pe măsura entuziasmului inițial. Chiar mai mult, s-a constatat că în anumite doze (mai mari decît cele folosite în scop antiagregant) el poate produce o maldistribuție a fluxului coronarian cu declanșarea de crize angioase și/sau modificări Ecg, ceea ce a făcut să fie recomandat de unii autori ca test în diagnosticul anginei pectorale (82). Efectul său antiagregant plachetar a fost demonstrat ulterior, contribuind de fapt, la relansarea lui în terapie (2).

In concentrații mari, dipiridamolul produce *in vitro* inhibarea agregării plachetare indusă de ADP (2, 43, 46, 56, 83), inhibînd și reacția de eliberare. Deși efectul lui asupra cAMP plachetar este minor, al produce o evidentă potențare a efectului de creștere a concentrației cAMP indus de

prostaglandine (43, 46, 56). Avînd în vedere această constatare Moncada şi Korbut (1978) au emis ipoteza conform căreia, *in vivo*, dipiridamolul şi alţi inhibitori ai fosfodiesterazei îşi exercită efectul antiagregant plachetar prin potenţarea efectelor PGI_2. Ulterior, s-a constatat că dipiridamolul ar stimula producerea de PGI_2 de către microsomii aortici (Blass şi colab., 1980). De asemenea, se pare că dipiridamolul are şi un efect inhibitor asupra adenozin-dezaminazei, amplificînd efectul antiagregant al adenozinei, ceea ce ar putea explica şi acţiunea lui vasodilatatoare (56).

Un efect benefic, necontestat al dipiridamolului este acela de prelungire a duratei de viaţă a plachetelor (2, 43, 46, 56). Acest efect este amplificat de asocierea dipiridamolului cu aspirina (care administrată singură nu are acest efect), ceea ce ar putea explica rezultatele mai bune obţinute cu această asociere în unele experimente (44).

După administrarea orală a 3 × 75 mg dipiridamol/zi, concentraţia plasmatică atinsă este de 1—2 μg/ml. Efectul de creştere a disponibilităţii de adenozină se manifestă de la 0,1 μg/ml, iar cel de inhibiţie al fosfodiesterazei la 1—10 μg/ml (56). Este legat de o glicoproteină acidă, ceea ce îi limitează biodisponibilitatea (46). Este eliminat pe cale biliară, glicurono-conjugat, însă suferă o recirculare entero-hepatică (56).

Efectele secundare ale dipiridamolului sînt relativ minore (greaţă, vărsături, diaree, cefalee, vertij), excepţie rare cazuri de hipotensiune importantă la administrarea i.v. (46). Au fost sintetizaţi un număr relativ mare de derivaţi ai dipiridamolului, majoritatea rămînînd însă la stadiul de experiment şi la nume codificate (RA 233, RA 243, SH 869, VK 744, VK 744 etc.) (2). Deşi fiecare din aceştia au demonstrat efecte antiplachetare evidente *in vitro*, utilitatea lor clinică a fost cenzurată de efectele lor adverse. Singurul care s-a impus este TICLOPIDINA^R, un derivat tienopiridinic (2, 43, 60). Aceasta realizează inhibiţia ambelor faze ale agregării indusă de ADP. Ea potenţează de asemenea şi efectul antiagregant al PGI_2 şi PGE_1 (43). In studii experimentale s-a demonstrat şi inhibarea proliferării endoteliale la animale (Reece, Walton, 1979). Spre deosebire de dipiridamolul ticlopidina produce şi prelungirea timpului de sîngerare (2, 43). Nu a fost verificată încă, în studii clinice de anvergură.

4. Medicamente care acţionează prin alte mecanisme (unele necunoscute)

Aşa cum am afirmat mai sus, lista medicamentelor care au demonstrat efecte antiagregante *in vitro* şi unele *in vivo*, este lungă. În cele mai multe dintre ele acest efect este secundar, utilitatea lor clinică fiind motivată de alte efecte. Totuşi, prezenţa efectului antiagregant plachetar la unele dintre ele (beta-blocante, hipolipemiante, antidiabetice) nu poate fi decît salutară. În tabelul 3.XX sînt redate aceste medicamente şi probabilul lor mecanism de acţiune (2, 43).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.XX

Alte medicamente cu efect antiagregant plachetar (după 2,43)

Medicamentul	*Mecanismul posibil al efectului antiagregant*
Antihistaminice, antiserotoninice	
Ciproheptadina⁰	Efect stabilizator asupra membranei plachetare, inhibiția preluării deoxiglucozei la nivelul plachetar
Methergolina	
Methisergid	
Prometazina	
Lidoflazina	
Alfa blocante și beta blocante	
Fentolamina	Prin acțiune asupra receptorilor specifici
Dihidroergotamina	
Nicergolina	
Propranololul⁻ (și celelalte beta blocante)	Efect stabilizator asupra membranei, inhibiția fosfolipaze A_2, interferențe cu metabolismul calciului (?)
Vasodilatatoarele	
Nitroglicerina	Stimularea sintezei de PGI, endotelială (?)
Nitroprusiatul de Na	Inhibiția formării de TxA_2 (?)
Suloctidil⁻	Efect stabilizator al membranei (?)
Bencyclan⁰	(?)
Viquidil⁰	(?)
Xantinol nicotinat⁻	(?)
Pentoxifilin⁻	Inhibiția fosfodiesterazei (?)
Papaverina⁻	Inhibiția fosfodiesterazei
Hipolipemiante	
Clofibrat⁻	Modificarea raportului colesterol/fosfolipide în membrana plachetară
Halofenat	
Sulfonilureice	
Gliclazid⁻	Interferența cu sinteza glicogenului plachetar (?)
Alte sulfonilureice	
Medicamente diverse	
Vitamina E⁻	Inhibiția ciclooxigenazei și lipoxigenazei Reducerea influxului de Ca intraplachetar
Vitamina B_6	(?)
Clorpromazina⁰	(?)
Amitriptilina	(?)
Imipramina	(?)
Nitrofurantoin⁰	(?)
Piridinol-carbamat⁰ (prodectin)	Antagonist al TxA_2 (?)
Piracetam⁻	(?)
Glicerol-guaiacolat (antitusiv)	(?)

0 = neverificat *in vivo*
. = la doze mai mari decît cele terapeutice
⁻ = verificat parțial *in vivo*

Scanned with OKEN Scanner

5. Medicamente care inhibă funcţiile plachetare indirect prin prevenirea formării trombinei sau a acţiunii ei asupra plachetelor şi fibrinogenului

Trombina este unul dintre cei mai energici activatori ai funcţiilor plachetare şi este în acelaşi timp enzima cheie în transformarea fibrinogenului în fibrină, care sînt la rîndul lor implicate în agregarea plachetară (2, 3, 13, 43, 84).

Multe dintre medicamentele mai sus discutate capabile să inhibe agregarea plachetară indusă de colagen sau pe calea acidului arahidonic, se dovedesc ineficiente la stimularea plachetelor cu trombină (43).

Din această categorie de medicamente fac parte anticoagulantele orale, care inhibă formarea trombinei şi heparina, care pe lîngă efectul antitrombinic inhibă şi alte proteaze din cascada coagulării. Atît anticoagulantele orale (derivaţii cumarinici), cît şi heparina s-au impus în terapie, în primul rînd pentru efectul lor anticoagulant, efectul antiagregant plachetar fiind secundar şi studiat ulterior.

Cîteva consideraţii particulare se impun în cazul heparinei. Studii anterioare (citate de 43, 85) au demonstrat pentru heparină atît efecte pro cît şi antiagregante. Acţiunea proagregantă este atribuită inhibării efectului stimulator al PGI_2 şi PGE_1 asupra cAMP. Descoperirea relativ recentă a heterogenităţii preparatelor comerciale de heparină (85) a dus la constatarea conform căreia există o relaţie invers proporţională între efectul antiagregant plachetar şi cel anticoagulant, particulele de heparină cu greutate moleculară mare avînd efect antiagregant mai intens (greutatea moleculară mare avînd efect antiagregant mai intens; greutatea moleculară a heparinei din preparatele în uz variază între 3 000—30 000 Daltoni) (85).

6. Antagoniştii de calciu ca medicaţie antiagregantă plachetară şi antiaterosclerotică

Medicamentele cu efect blocant asupra influxului de calciu în celule (antagoniştii de calciu, blocante ale canalelor lente de calciu, anticalcice) reprezintă una dintre achiziţiile cele mai recente ale terapiei cardio-vasculare, împlinindu-se în 1987 două decenii de la descrierea originală aparţinînd lui Fleckenstein (86, 87). Pătrunse iniţial în domeniul cardiologiei, unde reprezintă la ora actuală, „cea de a treia coloană a medicaţiei antianginoase" (Fleckenstein şi colab. citaţi de 86), anticalcicele şi-au dovedit ulterior eficienţa şi în alte domenii ale terapiei cum sînt astmul bronşic, accidente cerebro-vasculare şi unele afecţiuni digestive (88).

Rolul calciului de „al doilea mesager" într-o multitudine de procese intracelulare, de la contracţie la secreţie şi creştere celulară, este tot mai bine cunoscut la ora actuală (87, 89, 90). Foarte probabil că introducerea în practica medicală a medicaţiei anticalcice a dus la concentrarea atenţiei cercetărilor asupra acestui ion, al cărui rol în funcţia inimii era descris cu mai

bine de un secol în urmă de către Ringer. Astfel, s-au făcut progrese considerabile în descrierea proteinelor intracelulare care leagă calciul și care formează așa-zisa „mînă E-F" (configurația spațială a acestor proteine este asemănătoare unei mîini care „ține" calciul). Aceste proteine s-au format în cursul unei evoluții filogenetice complexe care a debutat, se pare, încă în era precambriană, cu 600 milioane de ani în urmă (91). Ca rezultat al acestei evoluții sînt în principal două proteine înalt specializate calmodulina și C-kinaza, care reprezintă de fapt două căi pe care calciul acționează ca mesager intracelular, prima asigurînd răspunsurile celulare rapide (contracția musculară, neurosecreția), iar a doua răspunsurile de durată (insulino-secreția, secreția de aldosteron etc). Rolul de traductor al stimulului extracelular le revine fosfatidilinozitolilor, care dirijează apoi informația spre calmodulină sau C-kinază (89, 90).

Reacția de eliberare a produșilor intraplachetari are caractere intermediare între răspunsurile celulare rapide și cele de durată. Sub acțiunea trombinei asupra receptorilor membranari, are loc hidroliza fosfatidilinozitolilor cu producerea inozitol-trifosfatului, diacilglicerolului, acidului fosfatidic și acidul arahidonic. Are loc în continuare creșterea influxului intraplachetar de calciu, eliberarea acestuia din depozitele intracelulare, activarea kinazelor dependente de calmodulină și apoi fosforilarea proteinelor contractile (89).

Între calciu și cAMP, ca mesageri intracelulari, există interrelații complexe, la nivel plachetar calciul inhibînd adenilatciclaza și reducînd astfel producerea de cAMP.

Antagoniștii de calciu formează o clasă de compuși heterogeni din punct de vedere al structurii chimice, a căror caracteristică comună este inhibarea influxului transmembranar de calciu, nefiind exclusă nici ipoteza unor locuri de acțiune intracelulare (92). Reprezentanții principali ai acestei clase sînt nifedipina, verapamilul și diltiazemul. Sînt în curs de evaluare experimental și clinic și alți compuși dintre care amintim bepridilul și nitrendipina (93).

Primele studii privind efectul antagoniștilor de calciu asupra agregării plachetare au fost efectuate de Chierchia și colab. în 1980. S-a constatat atunci că verapamilul inhibă agregarea plachetară indusă de epinefrină, colagen și mai puțin pe cea indusă de ADP. Ulterior, încercîndu-se reproducerea condițiilor *in vivo*, adică stimularea plachetelor concomitent cu doze mici de agenți proagreganți, s-a reușit inhibiția agregării atît cu nifedipină cît și cu diltiazem. S-a constatat de asemenea, reducerea producerii de TxA_2, creșterea producerii de PGI_2 și inhibarea receptorilor $alfa_2$-adrenergici plachetari.

În ce măsură aceste efecte ar putea justifica utilizarea antagoniștilor de calciu ca medicație antiagregantă plachetară urmează să fie stabilit de studii ulterioare.

Una dintre cele mai atrăgătoare și incitante ipoteze legate de antagoniștii de calciu, se referă la efectul lor antiaterogen. Este demonstrată la ora actuală intervenția calciului în procesul complex al aterogenezei, încă din fazele inițiale (93, 95, 96). Calciul intervine în proliferarea și migrarea celulelor musculare netede, în secreția de colagen, elastină și glicozaminoglicani, în

activarea plachetară şi în „infiltrarea lipidică" (96). S-a demonstrat că nifedipina, diltiazemul şi verapamilul pot inhiba aceste procese în aterogeneza experimentală la animale. Se aşteaptă ca studii care vor urma să hotărească în ce măsură aceste constatări pot fi extrapolate la aterogeneza umană.

III.2.4. MEDICAŢIA HEMOREOLOGIEI

Consideraţiile teoretice referitoare la rolul forţelor hemodinamice în aterogeneză şi trombogeneză, rezumate în paragraful III.2.3. justifică cercetările actuale pentru găsirea unor modalităţi de influenţare farmacologică, în sens pozitiv a hemoreologiei. Aceste cercetări evoluează în paralel cu cele din domeniul „diagnosticului hemoreologic" (26, 27), de la care se aşteaptă să ofere practicii medicale metode simple, specifice şi sensibile de evaluare a tulburărilor reologiei sanguine şi care să constituie o indicaţie obiectivă pentru intervenţia terapeutică.

Parametrul hemoreologic căruia i s-a acordat pînă acum cea mai mare atenţie este vîscozitatea sîngelui (25), care este influenţată la rîndul ei de alţi factori ca: hematocrit, agregarea eritrocitară, agregarea plachetară, flexibilitatea eritrocitelor şi vîscozitatea plasmei.

Concluziile unor mari studii epidemiologice (Framinghan, Stockholm) au arătat că modificarea unor parametri reologici acţionează ca factori de risc pentru tulburări circulatorii cerebrale, miocardice şi periferice (26). Dintre aceste modificări amintim: creşterea hematocritului, concentraţia crescută de fibrinogen, accelerarea vitezei de sedimentare a eritrocitelor. De asemenea, există suficiente argumente la ora actuală care susţin afirmaţia conform căreia factori de risc bine cunoscuţi ca hiperlipidemia, fumatul, diabetul zaharat şi hipertensiunea arterială îşi exercită efectul aterogen şi prin modificarea reologiei sanguine (25, 26, 97).

Redăm în tabelul 3.XXI medicamente cu efect asupra hemoreologiei şi mecanismul lor de acţiune (după 26, 97).

III.2.5. BENEFICIUL MEDICAŢIEI ANTIAGREGANTE PLACHETARE ÎN PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL ATEROSCLEROZEI

Beneficiul antiagregantelor plachetare în profilaxia şi tratamentul aterosclerozei reprezintă subiectul cel mai controversat în discuţiile asupra acestei categorii de medicamente. La o primă vedere ar părea chiar paradoxală discrepanţa care există între bogăţia de date experimentale acumulate, referitoare la medicamentele cu acţiune antiagregantă plachetară şi îndoielile care planează încă asupra eficienţei lor terapeutice.

Faptul că trombembolismul reprezintă o cauză majoră a complicaţiilor aterosclerozei (cardiace, cerebrale, periferice) şi că plachetele sînt implicate în complexul proces al aterogenezei (6), ar reprezenta argumente acceptabile pentru utilizarea medicamentelor care inhibă funcţiile plachetare. În acelaşi

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.XXI

Medicamente cu efecte asupra hemoreologiei
(Stoltz J.F.-97)

Medicamentul	*Parametrul hemoreologic influențat*
Dextran 40 Sol. glucoză 5% Anticoagulante orale Heparina Beta blocante Droperidol Anticoagulante plachetare Clofibrat Anestezice (halotan, ciclopropan)	Scad virscozitatea singelui
Antiinflamatorii nesteroidiene Antihistaminice	Scad VSH
Pentoxifilin PGE, Rutosid Piracetam	Cresc deformabilitatea eritrocitară

timp, o prudență rațională ne obligă să ținem cont de dificultățile pe care le implică parcursul de la stadiile *in vitro* sau *ex vivo* pînă la recomandarea utilizării pe scară largă a unui medicament. Friedel Seuter și A. Scriabine afirmă într-o recentă lucrare (2) că observația conform căreia unele medicamente inhibă agregarea indusă de ADP sau colagen, chiar *in vivo*, nu este o justificare suficientă pentru investițiile materiale pe care le implică un studiu epidemiologic controlat, de lungă durată. Trebuie ținut cont de asemenea, de faptul că *in vivo* trombina joacă un rol important în trombogeneză atît prin acțiunea ei asupra fibrinogenului cît și asupra plachetelor și că antiagregantele plachetare „clasice", aspirina, dipiridamolul și sulfinpirazona au doar un slab efect asupra agregării induse de trombină și nu au nici un efect asupra fibrinogenezei (98).

Practic, toate studiile efectuate pînă acum privind efectul antiagregantelor plachetare, au abordat profilaxia secundară în infarctul miocardic și accidentele vasculare cerebrale. Studii de mai mică anvergură (însă mai puțin controversate) au vizat și alte posibile indicații ale antiagregantelor plachetare ca: *by-pass*-ul aorto-coronarian, hemodializa, protezele valvulare cardiace, protezarea arterială, cateterizarea intraarterială, angina pectorală instabilă, sindromul Raynaud, trombangeita obliterantă și trombozele venoase postoperatorii.

Analizînd rezultatele marilor trialuri cu antiagregante plachetare este de remarcat în primul rînd, lipsa unei semnificații statistice pozitive evidente. În general, utilizarea în monoterapie a aspirinei, dipiridamolului sau sulfinpirazonei a dat mai puține rezultate pozitive decît asocierea lor. Pentru a

ilustra controversele generate de aceste studii menționăm concluziile studiului ART (Anturane Reinfarction Trial) (65, 66, 100), care au arătat inițial o reducere cu 48,5% a deceselor de cauză cardiacă și cu 57,2% a morții subite în primul an după infarct miocardic, la grupul de bolnavi tratați cu sulfinpirazona 4 × 200 mg/zi. Ulterior, severa Administrație americană pentru alimente și medicamente (FDA) a reevaluat rezultatele studiului găsind o serie de vicii în analiza rezultatelor finale (99, 100). Mai mult, rezultatele unui studiu următor, Anturane Reinfarction Italian Study (102) au confirmat pe cele constatate în ART, menționînd doar o reducere a ratei de reinfarctizare pe o durată de 19 luni.

Un studiu recent, randomizat, dublu orb și controlat cu placebo, întreprins de un grup de cercetători canadieni (100) pe 555 de pacienți cu angină pectorală instabilă, urmăriți timp de 18 luni, a demonstrat o reducere cu 51% a riscului pentru infarct miocardic non-fatal la cei tratați cu aspirina 325 × 4 mg/zi. La grupul tratat cu sulfinpirazonă 4 × 200 mg/zi rezultatele au fost nesemnificative.

În tabelele 3.XXII și 3.XXIII sînt redate rezultatele principalelor trialuri privind eficiența antiagregantelor plachetare în profilaxia secundară după infarctul miocardic și accidentele vasculare cerebrale.

În condițiile în care intervenția farmacologică în influențarea comportamentului anormal al plachetelor în aterogeneză și trombogeneză este încă umbrită de unele rezultate neconcludente, considerăm interesant să amintim

Tabelul 3.XXII

Trialuri clinice cu antiagregante plachetare în profilaxia secundară a infarctului miocardic (1 modificat)

Studiul	*Durata urmăririi (luni)*	*Medicamentul*	*Doza*	*Semnificații*
MRC				
1974	12	Aspirină	300 mg	S
1979	12	Aspirină	900 mg	NS
CDPA				
1976	22	Aspirină	972 mg	NS
CDPRG				
1971	60	Clofibrat	2 g	NS
1975	96	Clofibrat	1,8 g	NS
ART				
1980	24	Sulfinpirazonă	800 mg	NS
AMIS				
1980	38	Aspirină	1000 mg	S±
PAFIS				
1980	44	Aspirină	324 × 3	S±
EPSIN	29	Aspirină		
1982 -		Antivitamină K	1500	NS
ARIS				
1982	12—48	Sulfinpirazonă	800	NS
GENT & col.				
1978	12—24	Dipiridamol	400	NS

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.XXIII

Trialuri clinice cu aspirină, dipiridamol şi sulfinpirazonă în profilaxia secundară a accidentelor vasculare cerebrale (1 modificat)

Studiul	*Durata urmăririi*	*Medicamentul*	*Doza*	*Semnificaţia*
AITIA 1977—78	6—24	Aspirină	2 × 650	S
ANIS 1980	38	Aspirină	2 × 500	S
PARIS 1980	44	Aspirină Asp/Dipiridamol	324 × 3 75 × 3	S
Evans şi Gent 1973	12 săpt.	Sulfinpirazonă	800	S
Blackely şi colab. 1975	4 ani	Sulfinpirazonă	600 mg	NS
Olsson şi colab. 1980	12	Aspirină + Dipiridamol	2 g/150 mg	S

că studii recente aduc în discuţie posibilitatea realizării acestui deziderat prin mijloace nefarmacologice ca: aportul alimentar de ulei de peşte oceanic (103) şi antrenamentul fizic susţinut (104).

Două opinii aparţinînd unor somităţi în domeniul cardiologiei ne oferă o încheiere pentru acest capitol:

— Selzer Arthur — „În ceea ce priveşte aceste medicamente (antiagregante plachetare), care comportă un risc minim, în special aspirina, la care o experienţă îndelungată arată că administrarea de durată implică riscuri minore, potenţialul lor beneficiu, chiar îndoielnic, este contrabalansat de riscul minim şi folosirea lor este acceptabilă chiar fără o dovadă finală privind eficienţa lor" (105).

— Braunwald E. — „Cardiopatia ischemică este o boală prea complexă pentru a fi tratată cu un singur glonte magic". (45).

BIBLIOGRAFIE

1. MORIAU M., LEVENNE-DARGOGUE E., COL-DE BEYS GH. — Essentialia, 1985, *22*, 4, 1—20.
2. SEUTER FRIEDEL, SCRIABINE A. — În „Cardiovascular Pharmacology", II edition, (sub red. *Antonaccio M.*), Raven Press, New York, 1984, p. 475—517.
3. BENNET J. S. — Med. Clin. of North Am., 1984, *68*, 3, 575—576.
4. GOTLIEB A. I. — Can. Med. Assoc. J., 1982, *126*, 15, 903—908.
5. ROSS R. — N. Engl. J. Med., 1986, *114*, 8, 488—500.
6. ROSS R., GLOMSET J. A. — N. Engl. J. Med., 1976, *295*, 7, 369—377.
7. KEEN H., JARRETT R. J. et al. — Diabetes, 1891, *30*, suppl. 2, 49—81.
8. FURCHGOTT F. R. — Circul Res., 1983, *53*, 5, 557—572.
9. FURCHGOTT F. R., CHERRY P. D., ZAWADZKI J. W. — In „Vascular Neuroeffector Mechanisms: 4th International Sympozium", (sub red. *Bevan J. A.* et al.), Raven Pdess, New York, 1983, p. 151—157.

Scanned with OKEN Scanner

10. HANDLEY A. D., SAUNDERS R. N. — Drug. Rev. Ros. 1936, *7*, 361—375.
11. HANDLEY A. D., CYNTHIA M., ARBEENY ET AL. — Immunopharmacology, 1984, *8* 137—142.
12. VAUHOLITTE P. N., HOUSTON D. S. — Circulation, 1985, *72* 4, 728—734.
13. TEODORESCU-EXARCU I. — Trombocitele în „Fiziologia şi fiziopatologia hemodinamicii. Sistemul sanguin" Editura Medicală, Bucureşti, 1984.
14. NATELSON A. E. — Clin. Phisiol. Biochem., 1983, *1*, 214—224.
15. WITTLE B. J. R., Moncada S. — Br. Med. Bull., 1983, *39*, 3, 232—238.
16. MONCADA J. — Br. J. Pharmacol., 1982, *76*, 3—31.
17. FLARADEAU P., MARTINEAU A., GAGNON D. — Sem. Hop., 1984, *60*, 16, 1 117—1 136.
18. HALUSHKA V. D., COLWELL J. A. — In „Diabetes Mellitus" (sub. red. *Ellenberg, Ripkin H.)*, Medical Examination Publishing Co. Inc. and Excerpta Medica Comp., 1983, p. 295—308.
19. THAULOW E. — Thromb. Haemostasis, 1983, *50*, 3, 629—632.
20. FITZGERALD A. G., SMITH B. et al. — N. Engl. J. Med., 1984, *310*, 17, 1 065—1 068.
21. HIGENBOTTAM T., WELLS P. et al. — Lancet, 1984, *12*, 1 046—1 047.
22. ZUCKER B., MARJORIE, NACHMIAS T. VIVIANE — Arteriosclerosis, 1985, *5*, 1, 2—18.
23. HANDLEY A. D., FARLEY CONSTANCE et al. — Prostaglandine Leukotrienes and Medicine, 1986, *21*, 269—277.
24. PLIFF A. — Med. Klinik., 1984, *79*, 17, 3—6.
25. KEE B. D. jr., WOOD J. H. — In „Cerebrovascular Disease (sud red. *Puera E., Pulsinelli W.)*, Raven Press, New York, 1985, p. 107—120.
26. KIESWTTER H. L. — Essentialia, 1984, *4*, 1—16.
27. VELICAN C., VELICAN DOINA — Etiopatogeneza aterosclerozei, Editura Medicală, Bucureşti.
28. LEMAIRE R. — L'eccelement du sang dans les arteres", Editions Sandoz, 1978, p. 9—27.
29. BORN R. C. V. — „Circulation", 1985, *72*, 4, 741—746.
30. KITCHENS S. C. — Semin. Tromb. Hemost., 1985, *11*, 3, 293—315.
31. SHATTIL J. S. — Med. Clin. North. Am., 1984, *68*, 3, 577—600.
32. MURPHY E. A., MUSTARD J. F. — Circulation, 1962, *25*, 114—125.
33. AVIRAM M., BROOK J. C. — Artery, 1983, *11*, 4, 297—305.
34. SUEHIRO A., KAKAISHITA E., NAGAI K. — Thrombosis Research., 1982, *25*, 331—339.
35. STUART J. MARIE, GERARD J. M., CHITE J. G. — New Engl. J. Med., 1980, *302*, 1,6—10.
36. FISCHER-DZOGA KATTI, KUOY F., WISSLER N. R. — Atehrosclerosis, 1983, *47*, 35—45.
37. KAHLEY W. R. — Circulation, 1985, 72, 5, 943—947.
38. ARDLIE N. G. — In „Lipoproteins, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease" (sub red. *Miller N. E., Lewis B.)*, Elsevier North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1981, p. 107—126.
39. SU C. — Pharmacol. Ther., 1982, *17*, 129—141.
40. WALL T. R., RUBINSTEIN D. M., COOPER J. SUZZANE — Diabets, 1981, *30*, suppl. 2, 39—43.
41. GRAVES M., PRESTON F. E. — In „Diabetes and Heart Disease" (sub red. *Jarret J. R.)*, Elsevier Science Pub., 1984, p. 24—43.
42. DUŢU AL., VEREŞIU I. — Comunicare la al XII-lea simpozion" Zilele diabetologiei româneşti", Cluj-Napoca, 1986.
43. PACKHAM A., MUSTARD J. F. — In „Myocardial Infarction and Cardiac Death", Academic Press Inc., 1983, p. 93—142.
44. NEWMAN P. W., TRACY E. R., STRONG J. P. et al. — In „Annale of New York Academy of Science", 1982, p. 39—49.
45. BRAUNWALD E. — New Engl. J. Med., 1981, *302*, 5, 270—272.
46. HIRAH J. — In „Annals of New York Academy of Science", 1982, p. 289—304.
47. WEISS J. H. — New Engl. J. Med., 1980, *302*, 4, 225—226.
48. FITZGERALD D. J. şi colab. — New Engl., J. Med., 1986, 315, *16*, 983—989.

Scanned with OKEN Scanner

89. RASMUSSEN H. — New. Engl. J. Med., 1986, *314*, 17 și 18, 1 094—1 101 și 1 164—1 170.
90. KATZ A. — Am. J. Cardiol., 1986, *58*, 20D—22D.
91. CUPARENCU B. — Clujul medical, 1986, 59, 4, 303—310.
92. SCHWARTZ A., MATLIB. A. și colab. — Am. J. Cardiol., 1985, *55*, 30—70.
93. MEYER H., KAZDA S., BELLEMANN D. — In „Annual Reports in Medicinal Chemistry", 1983, Academic Press Inc. p. 79—88.
94. MEHTA L. J. — Am. J. Cardiol., 1985, *55*, 158B—164B.
95. DE FEUDIS R. V. — Life Science, 1983, *32*, 557—563.
96. PARMELEY W. W., BLUMEIN S., SEVERS R. — Am. J. Cardiol., 1985, *55*, 165—171.
97. STOLTZ J. F. — Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1981, *41*, suppl., 156, 287—290.
98. MUSTARD J. F., KINLOUGH-RATHBONE L., RAELENE, MARIAN A. PACKHAM — Am. J. Med. 1983, *14*, 43—49.
99. THE ANTURANE REINFARCTION TRIAL POLICY COMMITTEE — The Anturane Reinfarction Trial — New Engl. J. Med., 1982, 306, 1 005—1 008.
100. CAIRUS A. J., GENT K. și colab. — New Engl. J. Med., *313*, 22, 1 369—1 379.
101. HOOD B. W. — New Engl., 1982, *306*, 988—989.
102. REPORT FROM ANTURANE REINFARCTION ITALIAN STUDY — Lancet, 1982, *1*, 237—242.
103. KNAPP R. H., REILLY A. G. IRENE și colab. — New. Engl. J. Med., 1985, *314*, 937—942.
104. LEON A. S. — Med. Clin. North. Am., 1985, *69*, 1, 3—20.
105. SELTZER A. — In "Principles and Practice of Clinical Cardiology", IInd edition, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokio, 1983, p. 137.

III.3. MEDICAȚIA HIPOTENSOARE ȘI ATEROSCLEROZA

Faptul că hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă unul dintre factorii majori de risc pentru ateroscleroză nu mai este contestat la ora actuală (1, 2). Orice concept strategic privind profilaxia aterosclerozei la nivel populațional și individual trebuie să aibă în vedere reducerea valorilor tensiunii arteriale (TA), dacă ele le depășesc pe cele considerate „normale". Folosirea în continuare a ghilimelelor atunci cînd ne referim la valorile normale ale TA este poate un semn al tributului plătit încă, unei personalități de talia lui Sir G. W. Pickering, cel care a susținut cu argumente dificultățile analizei unei variabile continue în populație, cum este TA, ceea ce face ca segregarea unei categorii de indivizi care ar putea reprezenta o variantă cantitativă în cadrul unei distribuții normale să pară artificială (3). Pe lîngă dificultățile pe care le creează variabilitatea interindividuală a valorilor TA, ne confruntăm și cu o evidentă variabilă intraindividuală, circadiană.

Această aparentă pedanterie în definirea HTA, în condițiile în care consecințele ei nocive sînt unanim recunoscute, reflectă de fapt, dubiile care mai planează încă asupra momentului de la care un individ, de obicei asimptomatic și activ social, trebuie considerat ca hipertensiv și deci, urmînd să fie inclus într-un plan terapeutic farmacologic și/sau nonfarmacologic, de cele mai multe ori pentru tot restul existenței lui.

Deși acceptarea pe plan mondial a recomandărilor OMS (1959, 1962) privind definirea TA normală ca fiind situată sub 140—90 mm Hg și a HTA atunci cînd valorile depășesc 160—95 mm Hg, a oferit un criteriu concret,

precis și unitar practicii medicale, rămîn încă destule aspecte discutabile, referitoare la diagnosticul (eminamente instrumental!) și în consecință a prevalenței și tratamentului HTA.

Cele mai multe dintre aceste discuții se concentrează în jurul așa-zisei HTA ușoară (4, 5, 6, 7, 8, 9), definită pe baza tensiunii diastolice (Td) cuprinsă între 90—104 mm Hg (4, 5, 9), care au demarat odată cu publicarea rezultatelor studiului întreprins de Administrația Veteranilor din S.U.A. (10), studiu care a demonstrat un beneficiu semnificativ al tratamentului HTA moderate (Td 105—115 mm Hg), prin reducerea morbidității și mortalității, însă cu rezultate neconcludente în tratamentul HTA ușoare.

În condițiile în care medicamentele hipotensoare intraseră în practica medicală la începutul anilor '50, efectul lor privind reducerea complicațiilor și mortalității prin HTA severă, a fost imediat evident. Grație studiului mai-sus-amintit, începînd din anii '70 se putea afirma același lucru și pentru HTA moderată. Paralel cercetătorii și industria farmaceutică au pus la îndemîna medicilor o gamă tot mai largă de hipotensoare, fapt care împreună cu constatările de mai sus privind beneficiul acestora, au dus la o adevărată „fugă spre tratament" (5). Se ajunsese astfel la situația în care în 1978, 92% dintre medicii din New York prescriau hipotensoare pentru pacienți asimptomatici cu Td de 90—104 mm Hg (4), iar proporția hipertensivilor sub tratament medicamentos a crescut între 1971—1980 în S.U.A. de la 36% la 56% (11). Nu rareori acești pacienți deveneau simptomatici tocmai datorită tratamentului (efectelor lor adverse), beneficiul lor fiind atunci (și, în parte și acum) nedemonstrat.

Jumătatea a doua a deceniului 8 a fost marcată de desfășurarea și publicarea rezultatelor primelor studii de anvergură, dublu orb controlate cu placebo, privind beneficiul medicației hipotensoare în HTA ușoară *(mild hypertension)*. Concluzia celor mai multe dintre ele [Vet. Adm. — NHLBI Study Group (1977), US Public Health Service Hospital Study (1977), Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension (1980)] a fost că tratamentul medicamentos al celor cu HTA ușoară nu duce la scăderea semnificativă a morbidității în rîndurile acestora, comparativ cu grupurile netratate (sau tratate cu placebo). În 1979 se publică rezultatele unui alt mare studiu, Hypertension Detection and Follow-up Programm (HDFP) (12, 13, 14), care așa cum afirmă Aagaard N. G. (7) „pune gaz pe foc", afirmînd că totuși cei cu HTA ușoară tratați sistematic conform programului „în trepte", au o mortalitate generală prin boli cardiovasculare și prin cardiopatie ischemică mai mică decît cei tratați „convențional" (nu s-a făcut comparația cu indivizi netratați).

Parcă menite să complice și mai mult o atmosferă relativ confuză, în ultimii ani au apărut tot mai multe comunicări care relevă influențe adverse, nefaste ale medicației hipotensive (și mai ales a celei de „primă treaptă" diuretice și beta-blocante) asupra metabolismului lipidic (15—22).

În condițiile în care reputatul profesor Aram V. Chiobanian (22) afirmă că „am intrat într-o eră în care putem scădea TA la aproape toți hipertensivii... iar scopul tratamentului trebuie să fie nu numai reducerea mortalității și morbidității ci și absența efectelor adverse și menținerea stării de bine și confort a pacientului nostru", întrebări de genul: „Cînd tratăm? Cu ce tratăm? Pînă cînd tratăm? (respectiv: Care este scopul urmărit?)", trebuie să

Scanned with OKEN Scanner

preocupe orice medic care înțelege că HTA implică mult mai mult decît actul instrumental al măsurării tensiunii arteriale și al prescrierii unei rețete.

Toate cele de mai sus impun cîteva considerații asupra HTA ușoare, cea care pune cel mai acut problema evaluării corecte a eventualelor beneficii comparativ cu riscurile la care expune tratamentul:

— un prim element referitor la HTA ușoară este că ea sporește considerabil riscul de morbiditate și mortalitate. Studiul de la Framingham (9) relevă o creștere de 1,62 ori a riscului relativ de mortalitate la cei cu HTA ușoară. De notat că așa-zisul „impact asupra comunității" (definit ca procentul de decese totale în întreaga populație, evitabile prin tratamentul hipotensor 100% efectiv) a fost în cazul HTA ușoare de 1% față de numai 8% în cazul HTA moderate. Același studiu constată o dublare a riscului pentru moarte subită la cei cu Td cuprinsă între 90—94 mm Hg (29);

— după ce în 1962 grupul de experți OMS și-a publicat recomandările cu privire la diagnosticul HTA, domeniul cuprins între 140—160 și 90—95 mm Hg a fost atribuit așa-zisei HTA „la limită", „de graniță" *(border-line hypertension)*. Ulterior s-a recomandat ca termenul de HTA „la limită" să includă doar acei indivizi la care se constată creșteri ocazionale peste 90 mg Hg ale Td, iar cei cu valori persistent crescute ale Td (90—104 mm Hg) să fie considerați ca avînd HTA ușoară (4). Consider argumentată această opinie care evită folosirea unui termen confuz definit cum este „hipertensiunea labilă" și include direct în categoria hipertensivilor pe toți cei la care Td depășește constant valoarea de 90 mm Hg. Oricum, limita de 90 mm Hg rămîne totuși relativ arbitrară, cu atît mai mult cu cît analizînd datele înregistrate de societățile de asigurare din SUA (cit. de 4), se constată un risc de mortalitate semnificativ mai mare și pentru cei cu Td cuprinsă între 80 și 87 mm Hg, față de cei cu Td mai mică de 80 mm Hg. Pe baza acestei constatări Kaplan N. M. recomandă chiar ca cei cu Td peste 85 mm Hg să fie considerați ca indivizi cu risc și să lise recomande „igienizarea" unor obiceiuri (dietă, activitate fizică etc). Limita superioară a Td pentru încadrarea în HTA ușoară a fost stabilită la 104 mm Hg, această limită separînd categoria de hipertensivi la care efectul benefic al tratamentului este demonstrat, de cei la care acest efect rămîne dubios (9);

— așa cum se vede, în definirea HTA ușoare nu a fost luată în considerare TA sistolică (Ts), deși există argumente care demonstrează că HTA sistolică este un factor de risc independent în primul rînd pentru accidentele vasculare cerebrale (4, 21). Problema HTA sistolice a căpătat noi dimensiuni în ultimii ani, odată cu reevaluarea și încercările de optimizare a tratamentului HTA la vîrste mici (după unele date 13% din hipertensivii vîrstnici au HTA sistolică izolată —24). Pentru a evita confuziile se recomandă ca diagnosticul HTA ușoare să aibă în vedere o Ts de 160 mm Hg sau mai puțin (9). Alți autori fixează limitele Ts în HTA ușoară între 160 și 179 mm Hg (30);

— HTA ușoară implică și importante aspecte de epidemiologie. Apreciind prevalența HTA în SUA după valorile recomandate de OMS (160—95 mm Hg), cifra este de 18% din populația generală, însă luînd în considerare valorile peste 140—90 mm Hg se ajunge la impresionanta proporție de 38% (4). În țara noastră prevalența HTA este, de asemenea remarcabilă, fiind de

aproximativ 10—15% la populația peste 40 de ani, ceea ce înseamnă în cifre absolute peste 2 milioane de hipertensivi (25). În mod sigur, luînd ca reper valoarea de 140—90 mm Hg, proporția ar fi mult mai mare. Nu întîmplător Turcu E. și colab. (30) se referă la HTA ca la „cea mai frecventă boală a omenirii". Nu există date privind incidența HTA ușoare în țara noastră, însă în SUA se cifrează la 15,5% la bărbați și la 12,7% la femei, cu un maxim de incidență în decada 55—65 ani (9). Avînd în vedere aceste cifre și acea „fugă spre tratament" amintită mai sus, nu mai miră faptul că suma cheltuită de hipertensivi în SUA pentru medicație ajunge la 2,5 miliarde dolari (23);

— avînd în vedere aspectele de mai sus se pune astăzi, mai mult ca oricînd, problema corectitudinii măsurării TA și a evaluării corecte a TA „ocazionale", față de TA „obișnuită, bazală". Într-un studiu efectuat în 1981 (citat de 4) la 52% dintre adulții la care la o primă măsurare s-au constatat valori al Td peste 90 mm Hg, măsurătorile imediat următoare au arătat valori sub această cifră. Chiar dacă studiul de la Framingham a arătat că și creșterile ocazionale ale TA se corelează pozitiv cu riscul pentru boli cardiovasculare (26), constituie totuși o eroare a stigmatiza un individ și a-l include într-un program terapeutic numai pe baza unei singure măsurări a TA.

Probleme particulare ridică măsurarea TA la vîrstnici, dată fiind frecvența cu care se înregistrează valori fals crescute (comparativ cu măsurările intraarteriale). Această „pseudohipertensiune" a fost descrisă de celebrul clinician Sir William Osler în urmă cu aproape un secol și a fost atribuită rigidității arterelor vîrstnicilor (27). Falsele valori le pot depăși pe cele reale cu 10—54 mm Hg (27). O manevră simplă, care constă în palparea arterei radiale sau brahiale după ce manșeta tensiometrului a fost umflată la valori peste Ts, ne poate atrage atenția asupra „pseudohipertensiunii" (manevra se consideră pozitivă dacă la valori peste Ts, artera radială sau brahială continuă să se palpeze, chiar fiind nepulsatile). În nici un caz constatarea unei valori „ocazional" crescute a TA la un tînăr sau adult sau a unei „pseudohipertensiuni" la un vîrstnic nu vor fi trecute cu vederea. Primii vor fi rechemați la controale periodice (anual, bianual), iar vîrstnicul va fi investigat în căutarea stigmatelor unei hipertensiuni reale (oculare, cardiace, renale).

Se discută la ora actuală importanța creșterilor TA produse de „stresul cabinetului de consultații". Acest fapt este de luat în seamă mai ales în urmărirea și dispensarizarea hipertensivilor la care aceste creșteri ar putea aduce după sine reajustarea inutilă a tratamentului. Tactul și răbdarea medicului și uneori, ajutorul unui cadru mediu pot surmonta acest impediment. Au devenit tot mai accesibile instrumentele de „auto-măsurare" a TA, care pot da informații mai reale asupra TA bazale (28).

— poate cel mai important fapt referitor la HTA ușoară (și la HTA în general) este așa-zisa e v a l u a r e a r i s c u l u i i n d i v i d u a l. În general, pentru diagnosticul HTA ușoare nu sînt necesare explorări exhaustive menite să caute o cauză secundară rară, atît timp cît nu există indicii clinice pentru aceasta. De altfel, cu cît se recurge la mai multe teste de diagnostic, cu atît mai mare este riscul de a obține rezultate fals pozitive (4). Nu rareori căutarea unor cauze de HTA secundară (diagnosticul HTA secundare este o incitantă provocare pentru orice medic), „consumă" entuziasmul atît al medi-

culul cît şi al pacientului, entuziasm mult mai necesar însă, în iniţierea şi urmărirea tratamentului (9).

Evident, evaluarea riscului individual, trebuie să urmeze diagnosticul corect al HTA prin cît mai multe măsurări ale TA. Timpul acordat acestei etape este de 2—6 săptămîni (9) pînă la 3—6 luni (30).

Faptul că fiecare hipertensiv nu este expus aceluiaşi risc este bine cunoscut la ora actuală. Datele studiului australian asupra HTA uşoare (4,9) au arătat că în 47,5% dintre cei care au constituit grupul de control selectat pe baza TA de 95—100 mm Hg şi absenţei oricărui semn de suferinţă cardiovasculară trataţi cu placebo, după 4 ani de urmărire TA a scăzut sub 95 mm Hg. Mai mult, nu s-a constatat nici un exces de morbiditate şi mortalitate nici la cei la care Td s-a menţinut fără tratament sub 100 mg Hg. Aceste constatări au argumentat afirmarea existenţei HTA „cu risc scăzut" (4). În acelaşi timp la 12,2% dintre pacienţii netrataţi în studiul australian şi la 17,2% din pacienţii netrataţi ai unui studiu similar efectuat la Oslo (4), s-a constatat o creştere progresivă a Td la valori peste 100 mm Hg, cifră care impune o atitudine terapeutică imediată.

Evaluarea pacientului cu HTA uşoară trebuie să continue cu estimarea riscului cardiovascular în general, şi căutarea eventualelor repercusiuni ale hipertensiunii asupra organelor „ţintă" (ochi, inimă, rinichi).

Estimarea riscului cardiovascular, în general, se referă la:

a) antecedente ereditare de accidente coronariene, vasculo-cerebrale şi insuficienţă renală, mai ales dacă au survenit înainte de vîrsta de 50 de ani (9);

b) prezenţa altor factori de risc cardiovascular recunoscuţi cum sînt fumatul, diabetul zaharat, hipercolesterolemia şi obezitatea. Fiecare dintre aceştia sporeşte considerabil riscul individual atunci cînd se asociază cu HTA. În cazul acestor asocieri tratamentul „agresiv" al HTA este justificat, avîndu-se în vedere posibilele efecte secundare ale medicaţiei asupra metabolismelor lipidic şi glucidic;

c) aprecierea riscului cardiovascular va fi nuanţată şi în funcţie de vîrstă şi de sex. Riscul femeilor hipertensive este mai mic decît al bărbaţilor la aceleaşi nivele ale TA, mai ales pînă la menopauză (4).

Evaluarea repercusiunilor asupra organelor „ţintă" ale HTA prin examen oftalmologic, Ecg, examen radiologic al cordului şi explorarea funcţională renală este absolut necesară. Una din concluziile studiului HDFP (14) a fost că mortalitatea celor cu HTA uşoară care prezentau anomalii la luare în evidenţă a fost semnificativ mai mare decît al celor care nu prezentau astfel de anomalii şi s-a menţinut mai mare chiar şi după iniţierea tratamentului. În studiul de la Framingham prezenţa semnelor de hipertrofie ventriculară stîngă a constituit un factor net de agravare al prognosticului hipertensivilor (4). S-au acumulat deja argumente care susţin utilitatea ecocardiografiei în detectarea interesării cardiace la hipertensivi (31). Prezenţa semnelor de angiopatie retiniană hipertensivă (îngustarea arteriolară; semnul încrucişării) constituie de asemenea un element predictiv important. Este cunoscut faptul că interesarea structurală şi funcţională a rinichilor, chiar dacă inaparentă clinic, este prezentă încă din fazele cele mai precoce ale hipertensiunii (4).

III.3.1. PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT HIPOTENSOR

Intenţia acestui paragraf nu este de a aborda exhaustiv tratamentul hipotensor (inclusiv din motive de spaţiu), ci de a trece în revistă cîteva date referitoare la unele aspecte mai discutate, cum sînt: terapia nonfarmacologică a HTA, medicaţia „primei trepte", efectele secundare, aterogene ale terapiei hipotensoare şi tratamentul HTA la vîrstnici.*

A. Terapia nonfarmacologică a HTA

Valoarea mijloacelor nonfarmacologice (dietă, activitate fizică, terapie comportamentală) în tratamentul HTA a fost reevaluată odată cu constatarea rezultatelor contradictorii privind tratamentul medicamentos în HTA uşoară şi cu recunoaşterea efectelor secundare ale hipotensoarelor asupra metabolismului lipidic şi asupra calităţii vieţii pacienţilor. Conform opiniei lui Kaplan N. M. (5) „tratamentul medicamentos pare necesar pentru toţi hipertensivii cu Td crescută persistent peste 100 mm Hg şi pentru o parte dintre cei cu Td între 90 şi 100 mm Hg expuşi unui risc individual crescut. O mare parte însă, dintre cei cu Td de 90—100 mm Hg ar avea beneficii mult mai evidente de pe urma terapiei nonfarmacologice".

Dintre mijloacele nonfarmacologice de tratament, dieta este cea care focalizează în primul rînd atenţia. Acest lucru este motivat şi de faptul că particularităţi dietetice au fost mult incriminate de cercetările privind patogenia HTA. S-au invocat ca posibili factori etiopatogenetici: aportul caloric excesiv, excesul de alcool şi sare, aportul deficitar de potasiu, calciu, magneziu şi grăsimi polinesaturate. După unele opinii (32) sîntem încă departe de identificarea unor factori dietetici cu reală importanţă în patogeneza hipertensiunii arteriale.

Dieta hiposodată pare a fi cel mai argumentat mijloc nonfarmacologic de tratament hipotensor (4, 5, 32). Argumentul principal pentru eficienţa ei a fost adus de incidenţa minimă (şi chiar absentă!) a HTA în colectivităţile primitive care consumă cantităţi minime de sare (32). S-au acumulat de asemenea dovezi experimentale, privind rolul sodiului ca element important al unor mecanisme integrative (care includ şi factori genetici şi hormonali) în patogeneza HTA (33, 34, 35). În studii pe durată scurtă s-a constatat că reducerea aportului de sare trebuie să fie drastică, pentru obţinerea scăderii semnificative a TA. În cele pe durată lungă s-au obţinut efecte hipotensare satisfăcătoare şi la un aport de 5 g sare zilnic, ceea ce înseamnă aproximativ jumătate din aportul obişnuit (5). Hunt şi Margier (cit. de 38) comunică scăderea Td sub 90 mm Hg la 85% din pacienţii dintr-un lot cu HTA uşoară, după un regim cu 5 g sare pe zi. Pacientul trebuie convins că o alimentaţie echilibrată, fără adaos de sare la prepararea alimentelor, realizează aportul fiziologic de sodiu şi că gustul pentru mîncăruri sărate este o deprindere „de ultim moment" (ontogenetic) şi în consecinţă se estompează relativ repede.

---

* Literatura naţională de specialitate dispune de un tratat de referinţă privind tratamentul HTA (ref. 30).

În ceea ce privește efectul hipotensor al aportului suplimentar de potasiu, dovezile sînt destul de puțin convingătoare (4, 32). Este recomandabil totuși ca el să fie avut în vedere la unii hipertensivi sub tratament diuretic.

Efectul benefic al normalizării greutății corporale excedentare asupra TA este unanim recunoscut (4, 5, 30, 32). Într-unul dintre cele mai citate studii în acest sens (37) reducerea TA la obezii supuși unei diete hipocalorice s-a obținut chiar în condițiile creșterii aportului de sare. În orice caz prezența obezității printre hipertensivi este remarcabilă. În studiul HDFP 60% dintre cei peste 10 000 hipertensivi înrolați depășeau cu peste 20% greutatea ideală (32).

Efortul fizic dinamic, izotonic, repetat s-a dovedit, în unele studii, a avea efecte hipotensoare la unele categorii de hipertensivi (39). Principalii beneficiari ai acestui mijloc terapeutic sînt hipertensivii obezi (de altfel efectul hipotensor al efortului fizic a fost atribuit de unii scăderii în greutate) și în general, cei cu HTA ușoară. OMS recomandă în unul din rapoartele sale (cit. de 39) efortul fizic ca mijloc de tratament adjuvant la cei cu HTA ușoară în scopul reducerii riscului cardiovascular. Este de remarcat faptul că și la categoriile cu HTA moderată și severă, în condițiile controlului medicamentos al TA, efortul fizic moderat poate avea efecte pozitive (la cei sub tratament diuretic trebuie avut în vedere faptul că efortul fizic poate accentua hipopotasemia) (39). Există un consens general în a contraindica eforturile fizice izometrice (4, 39). În ceea ce privește terapia comportamentală (tehnicile de relaxare), deși studii izolate comunică rezultate spectaculoase (5), este privită în continuare cu un oarecare scepticism, în primul rînd datorită diversității metodelor folosite și antrenamentului pe care îl necesită din partea medicului. Foarte probabil ca în viitor aceste tehnici să devină standardizate și mai accesibile.

Se poate afirma, în concluzie, că s-au acumulat suficiente argumente (chiar dacă nu întotdeauna tranșante), privind utilitatea terapiei nonfarmacologice la cei cu HTA ușoară, dar și ca element adjuvant în HTA moderată și severă și constituie o eroare a nu lua în considerare oportunitatea ei. De asemenea poate constitui o eroare abordarea simplistă a acestor aspecte, care vizează viața de zi cu zi a pacientului. Condiția reușitei este să ne asigurăm colaborarea conștientă și motivată a pacientului. Formulînd indicații dietetice prea severe riscăm să pierdem aderența bolnavului. Însă nerespectarea de către acesta a unor indicații corect formulate, îl expune la riscul unui tratament medicamentos cu posibile și uneori imprevizibile efecte secundare.

B. Medicația „primei trepte"

Decizia inițierii tratamentului medicamentos hipotensor la cei cu HTA ușoară trebuie să fie mai mult ca oricînd, rodul unei evaluări responsabile a riscului individual. Dacă în cazul HTA moderată și severă tratamentul medicamentos se administrează fără întîrziere, beneficiul acestui tratament fiind bine dovedit la ora actuală, în cazul HTA ușoară locul și beneficiul tratamentului medicamentos continuă să fie subiect de controversă. Pentru a ilustra această afirmație redăm în tabelul 3.XXIV rezultatele principalelor studii

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.XXIV

Trialuri clinice privind terapia medicamentoasă în HTA ușoară (rata mortalității 1 000 persoane/ani) (5)

Trialul	*Boli cerebrovasculare*			*Cardiopatie ischemică*		
	fără trat.	*cu trat.*	*diferențe*	*fără trat.*	*cu trat.*	*diferențe*
VA — 3 (1970)	11,2	1,6	−85%	17,5	9,6	−45%
USPHS (1977)	0	0		1,5	1,5	0
VA—NIH (1978)	0	0		0	2	+200%
Trialul australian (1980)	0,8	0,4	−50%	1,6	0,7	−58%
Trialul Oslo (1980)	1	0	−100%	1,1	3	+63%

VA — Veteran Administration
NIH — National Institute of Health (SUA)
USPHS — United States Public Health Service Study

epidemiologice privind efectul tratamentului medicamentos asupra mortalității la această categorie de hipertensivi (5).

Cu toate acestea există un relativ consens (4) în a iniția imediat terapia medicamentoasă la cei cu HTA ușoară la care se constată prezența repercusiunilor asupra organelor „țintă" sau coexistă și alți factori de risc cardiovascular (în primul rînd diabetul zaharat!).

Experiența celor aproape trei decenii de folosire a medicației hipotensoare s-a cristalizat începînd din 1977 în tactica terapiei „în trepte" (4, 11) (reactualizată apoi în 1980 și 1984). Bazîndu-se pe argumente etiopatogenetice, clinice și epidemiologice, această tactică oferă o bază logică folosirii celor trei mari categorii de medicamente hipotensoare: diuretice, blocante adrenergice și vasodilatatoare. La nivelul fiecărei trepte pot exista mai multe variante, opțiunea pentru una sau alta făcîndu-se (deocamdată) pe baza unor criterii relative (vîrstă, sex, rasă, afecțiuni asociate, efecte secundare). În tabelul 3.XXV este redată tactica terapiei „în trepte" a HTA.

În majoritatea studiilor epidemiologice privind tratamentul HTA, diureticele au fost utilizate ca medicație de primă treaptă (5). Unele dintre aceste studii au demonstrat faptul că numai cu tratament diuretic se poate obține normalizarea TA la aproape 50% din hipertensivi. După mai mult de 30 de ani de folosire în practică și în ciuda efectelor lor secundare (hipopotasemia, creșterea nivelului acidului uric, colesterolului, glicemiei și a activității reninice a plasmei), diureticele continuă să reprezinte un mijloc fundamental în terapia hipotensoare.

Diureticele tiazidice sînt superioare celor „de ansă", în tratamentul de durată al HTA (4). La majoritatea pacienților cu HTA ușoară se pot obține scăderi satisfăcătoare ale TA cu 25—50 mg/zi de hidroclorotiazidă (Nefrix®), nefiind în general necesară administrarea suplimentară de potasiu (4, 5).

Dintre blocantele adrenergice, beta-blocantele sînt cele mai larg folosite la ora actuală ca alternativă a diureticelor în primă treaptă. Deși efectul lor hipotensor a fost observat încă din 1964 (40), ele au pătruns relativ greu în

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.XXV

Strategia terapiei hipotensoare în trepte (40)

Treapta 1	*Treapta 2*	*Treapta 3*
Diuretic sau Beta-Blocant sau Anticalcice	Diuretic şi Beta-Blocant sau Anticalcice sau Inhibitori ai enzimei de conversie sau Prazosin sau Rezerpina Alfa-metildopa sau Clonidina sau Beta-Blocant şi Anticalcic	Diuretic şi Beta-Blocant sau Alfa-Metildopa sau Clonidina şi Anticalcice sau Inhibitori ai enzimei de conversie sau Dihidralazina sau Prazosin

tratamentul hipertensiunii. S-au propus mai multe explicaţii ale efectului lor hipotensor, nici una nefiind însă acceptată întrutotul. Se pare că acţiunea lor complexă se realizează la mai multe nivele: sistem renină-angiotensină (activitatea reninică a plasmei diminuă cu aproximativ 60%), debit cardiac acesta diminuă cu 15—20%), baroreceptori, receptori adrenergici centrali (40). Toate beta-blocantele au acţiune hipotensoare, independent de activitatea simpaticomimetică intrinsecă a unora, de selectivitatea lor şi de efectul stabilizator de membrană. În general, se poate obţine prin tratament cu beta-blocante în monoterapie, normalizarea TA la 40—60% dintre hipertensivi. Studii recente au demonstrat efecte hipotensoare aproape maximale la doze relativ mici de propranolol (2 × 40 mg/zi) (4) şi au demonstrat de asemenea posibilitatea administrării beta-blocantelor în două prize zilnice (propranolol) sau chiar într-o singură priză (nadolol, atenolol).

De o atenţie aparte se bucură în ultimul timp alfa-blocantul prazosin (Minipress^{R}) şi compusul cu acţiune alfa- şi beta-blocantă labetalol (4) datorită efectelor lor secundare reduse şi eficacităţii hipotensoare sporite (40), putînd constitui o alternativă pentru prima treaptă.

Un mare studiu privind evaluarea globală a beneficiului pe termen lung al tratamentului diuretic comparativ cu cel beta-blocant în HTA uşoară, este în curs de desfăşurare în Anglia (5).

Începînd din 1968 este studiat şi efectul hipotensor al anticalcicelor, primul preparat studiat fiind verapamilul. S-a constatat astfel că în doze de 120—160 mg/zi, pe termen scurt, verapamilul are un efect hipotensor comparabil cu al propranololului în doze uzuale (41). Începînd din 1972 au apă-

rut şi comunicări în legătură cu efectul hipotensor al nifedipinei (42, 43). Doza minimă de nifedipină necesară obţinerii efectului hipotensor de durată este de 4 × 10 mg/zi (43), doză la care efectul este de asemenea comparabil cu al propranololului (42, 44). Nifedipina îşi realizează acţiunea atît prin reducerea rezistenţei vasculare periferice cît şi prin reducerea debitului cardiac, ea neavind interferenţe semnificative cu funcţiile renale şi metabolismul sodiului (41). Un derivat al nifedipinei, nitrendipina (2 × 5—20 mg/zi) a fost supus unui studiu multicentric, comparativ cu propranololul (44, 45), dovedind efecte similare în condiţiile în care efectele secundare ale nitrendipinei au fost mai mare şi de mai mică amploare decît ale propranololului. Studii epidemiologice ulterioare vor stabili probabil mai exact, locul anticalcicelor în etapa primei trepte a tratamentului hipotensor. Deocamdată ne bazăm indicaţia doar pe informaţii cu caracter general şi anume:

— verapamilul este preferabil nifedipinei în iniţierea tratamentului hipotensor, aceasta din urmă fiind rezervată pentru asocieri cu alte hipotensoare (metildopa) în treptele superioare (41);

— anticalcicele, în general sînt de preferat în monoterapia la hipertensivii vîrstnici şi la cei cu nivele scăzute ale activităţii reninice a plasmei (44);

— anticalcicele pot constitui o alternativă atunci cînd beta-blocantele sînt contraindicate (diabetici, afecţiuni bronşice obstructive, arteriopatii periferice) (41).

Menţionăm şi faptul că efectele secundare ale anticalcicelor, atribuibile hipertoniei simpatice induse de vasodilataţie, pot fi influenţate favorabil de asocierea betablocantelor (41, 44, 45).

Eficacitatea administrării inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (captopril, enalapril) în prima treaptă a terapiei hipotensoare, este în curs de evaluare (40, 47, 48, 49). În afara efectului cunoscut asupra sistemului renină-angiotensină, aceşti compuşi posedă şi alte efecte utile în tratamentul HTA ca: neutralizarea activităţii reninei la nivelul peretelui vascular, blocarea efectului vasoconstrictor indus de stimularea simpatică, efecte la nivelul sistemului nervos central şi în metabolismul prostaglandinelor (50). Un studiu recent (48) pe un lot de bolnavi cu HTA uşoară spre moderată (Td 95—115 mm Hg) a demonstrat că administrarea a 30—40 mg enalapril într-o singură priză, a dus la normalizarea tensiunii. S-a putut constata în unele studii, că la fel ca şi captoprilul, enalaprilul în monoterapie poate normaliza TA la 50% dintre hipertensivi (47). În cazul neobţinerii efectului scontat, asocierea unui diuretic este de multe ori salutară.

C. Efectele secundare, potenţial aterogene ale terapiei hipotensoare

Una dintre constatările cele mai intrigante ale marilor studii epidemiologice privind beneficiul terapiei hipotensoare a fost lipsa scăderii aşteptate a incidenţei cardiopatiei ischemice, comparativ cu efectele pozitive asupra incidenţei accidentelor vaculare cerebrale. Această constatare este în evidentă discordanţă cu faptul că HTA continuă să fie considerată ca unul dintre factorii majori de risc ai cardiopatiei ischemice. Într-unul dintre studiile de referinţă, Multiple Risk Factor Intervention Trial (cit. de 42), tratamentul „agresiv" cu diuretice la cei cu HTA uşoară care prezentau şi diverse ano-

malii Ecg a dus la creşterea cu 65% a ratei deceselor prin cardiopatie ischemică (!). Aceiaşi autori citează şi rezultatele unui alt mare studiu, Oslo Hypertension Study, în care au fost înrolaţi pacienţi cu HTA uşoară dintre care 82% au primit diuretice şi 62% Propranolol. După 10 ani de urmărire şi în ciuda scăderii valorilor TA, mortalitatea prin cardiopatie ischemică la cei cu HTA uşoară tratată, a fost semnificativ mai mare decît la un grup de control netratat. Aceste studii confirmă de fapt rezultatele altora, anterioare (10) şi sînt „contrazise" doar de rezultatele studiului HDFP în care a lipsit comparaţia cu un grup netratat (s-a comparat un lot de hipertensivi supus unui tratament strict în trepte cu un lot de hipertensivi trataţi convenţional).

Studiile de mai sus au avut în principal două consecinţe şi anume: reevaluarea ipotezei patogeniei multifactoriale a cardiopatiei ischemice (respectiv, reevaluarea importanţei relative a fiecărui factor de risc) şi în al doilea rînd, aducerea în discuţie a unor posibile efecte adverse, aterogene, ale medicamentelor hipotensoare şi mai ales ale diureticelor şi beta-blocantelor care sînt cel mai larg folosite. Această din urmă eventualitate (privită iniţial cu scepticism, apoi cu îngrijorare) se baza pe constatări izolate făcute la începutul anilor '60 (M. R. Schoenfield şi E. Goldberger citaţi de 22), privind efectele negative ale diureticelor asupra metabolismului lipidic. Studii întreprinse în ultimul deceniu nu numai că au confirmat impactul negativ al diureticelor asupra metabolismului lipidic dar au constatat efecte asemănătoare ale terapiei cu beta-blocante (15, 22).

Referiri detaliate la rolul lipidelor şi lipoproteinelor în aterogeneză s-au făcut în subcapitolul I.2.2. şi II.1.1. Creşterea nivelului LDL şi scăderea celui al HDL sînt factori de risc aterogeni unanim admişi. Majoritatea studiilor incriminează de asemenea în aterogeneză şi creşterea concentraţiei VLDL. În aceste condiţii efectul de creştere a concentraţiei LDL şi VLDL al unui medicament va fi considerat ca negativ, nedorit, în timp ce efectul de creştere a nivelului HDL va fi considerat ca pozitiv (19).

O sinteză a efectelor diureticelor asupra profilului lipidic este redată în tabelul 3.XXVI (17). Se poate observa faptul că diureticele produc aproape constant creşteri mai mult sau mai puţin semnificative ale colesterolului şi trigliceridemiei. Efectele lor asupra lipoproteinelor sînt mai puţin evidente şi probabil raportul cdLDL/col HDL nu este influenţat. În studiul efectuat de Välimäki şi colab. (20), după 4 săptămîni cu hidroclorotiazidă 50 mg/zi s-a constatat o creştere iniţială semnificativă a trigliceridelor şi a VLDL care însă în continuare, au scăzut progresiv. Nivelul LDL a demonstrat o creştere continuă, în timp ce concentraţia HDL şi HDL_2 nu s-a modificat. Nu s-au constatat modificări semnificative ale apoproteinelor A, însă nivelul apo-B a crescut progresiv şi s-a menţinut la nivele crescute şi după întreruperea tratamentului. Un argument indirect a oferit şi studiul efectuat de Ames P. R. şi Hill P. (16), care au constatat ameliorarea parametrilor lipidici şi a toleranţei la glucoză după întreruperea tratamentului cu tiazide. Aceştia au constatat scăderea hemoglobinei glicozilate, a colesterolemiei şi trigliceridemiei precum şi a raportului col total/col HLD. Pe baza acestor constatări autorii au atribuit tiazidelor efectul de reducere a rezistenţei insulinei periferice, ceea ce accentuează lipoliza, creşte mobilizarea lipidelor din ţesutul adipos, creşte sinteza şi secreţia hepatică de VLDL şi în final, nivelul LDL. Tulburarea me-

Tabelul 3.XXVI

Studii privind efectele diureticelor asupra lipidelor-lipoproteinelor (17)

Autorul an	*nr. bolnavi*	*Medicament mg/zi*	*Durata*	*Col total %*	*Triglicer. %*	*Col LDL (%)*	*Col VLDL (%)*	*Col HDL (%)*
Johnson 1974	14	Hidroclorotiazidă (100)	4 s	+3	+28*			
Amés 1976	19	Clortalidona (15—100) Hidroclorotiazida (25—50) Spironolactonă (25—50)	—	+5*	+24*			
Gluck 1978	16	Hidroclorotiazidă (100)	4 s	+4	+10			
		Furosemid (80)	4s	+6	+16			
		Mefrusid	4s	+5	+14			
Gluck 1980	19B	Clortalidona (100)	6s	+4,5	+1	+19*		−4
	10F	idem	6s	+1	+8	+4		+11
Grimm 1981	57	Clortalidona (100)	6s	+7*	+18*	+6	+13*	+7
		Hidroclorotiazida (100)	6s	+8,5*	+13*	+9,5*	+6,5*	+5
Johnson 1981	16	Hidroclorotiazida (100)	4s	+10,5*	+27	+7	+26*	+12
Välimäki 1983	12	Hidroclorotiazidă (50)	4s	+10	+29	+12	+34	+20
		Piretadina (12)	4s	+15	+36	+12	+65	

s = săptămini
* = semnificativ statistic

tabolismului glucidic, ca explicaţie a anomaliilor lipidice induse de diuretice, nu a fost confirmată de alte studii (20) care au arătat şi faptul că eventuala insulino-rezistentă nu se explică prin reducerea legării insulinei de receptorii periferici. Aceste studii au atribuit tulburările lipidice stimulării sintezei hepatice de VLDL şi probabil, reducerii catabolismului LDL.

În afara anomaliilor lipidice induse de diuretice, studiul MRFT atribuie şi hipopotasemiei (care accentuează „iritabilitatea" ventriculară) un rol în creşterea mortalităţii prin cardiopatie ischemică la lotul de hipertensivi urmăriţi (5).

Studiile cu privire la efectul beta-blocantelor asupra lipidelor şi lipoproteinelor au devenit tot mai numeroase în ultimii ani. În tabelul 3.XXVII şi 3.XXVIII sînt redate concluziile cîtorva dintre aceste studii care au urmărit efectul beta-blocantelor asupra lipidelor şi lipoproteinelor, în funcţie de selectivitate şi de prezenţa sau nu a activităţii simpaticomimetice intrinseci (19).

Aceste studii relevă în general, efecte nesemnificative asupra colesterolemiei, creşteri adesea semnificative statistic ale trigliceridemiei (mai puţin

Scanned with OKEN Scanner

evidente în cazul beta-blocantelor cu activitate simpaticomimetică intrinsecă), modificări nesemnificative ale LDL şi efecte variabile asupra HDL (beta-blocantele neselective scad semnificativ concentraţia HDL, în timp ce beta-blocantele cu activitate simpaticomimetică intrisecă cresc uşor nivelul acestora). Se poate observa o corelaţie semnificativă între efectele asupra trigliceridemiei şi cele asupra HDL. Unele studii au remarcat faptul că şi în cadrul aceloraşi categorii de beta-blocante există variaţii. Astfel Rösner S. şi Weiner L. (21), studiind comparativ efectele metoprololului cu ale atenololului, au constatat creşteri semnificative ale trigliceridemiei şi VLDL şi scăderea HDL în cazul primului şi lipsa efectelor în cazul celui de al doilea.

Mecanismul prin care beta-blocantele induc creşteri ale trigliceridemiei şi scăderi ale HDL constă, foarte probabil, în inhibiţia lipoproteinlipazei prin alfa-stimulare excesivă (19, 21). Efectele beta-blocantelor asupra homeostaziei glicemice sînt complexe, dar se pare că ele nu sînt responsabile de alterarea metabolismului lipidic (17).

Tabelul 3.XXVII

Studii privind efectul beta-blocantelor asupra lipidelor serice (19)

Autorul	*Anul*	*Medicamentul*	*Col total (%)*	*Semnif. Statist.*	*Triglicerride*	*Semn.*	*Doza*
Beta-blocante neselective							
Tanaka	1976	Propranolol	+9	ns	+10	ns	120
Shaw	1978	idem	+4	ns	+37	p 0,05	160—240
Day	1979	Propranolol	+6	ns	+65	p 0,001	120
Wright	1979	Propranolol	−1	ns	+12	ns	160
Lehtonen	1979	Sotalol	+16	p<0,01	+66	p 0,01	160
Leren	1980	Propranolol	−1	ns	+24	p 0,001	160
Day	1982	idem	+1	ns	+51	p 0,001	160
Beta-1-selective							
Shaw	1978	Metoprolol	+2	ns	+33	p 0,05	100
Wright	1979	idem	+1	ns	+8	ns	200
Beinart	1979	idem	+9	ns	0	ns	200
Day	1979	Atenolol	+2	ns	+24	p 0,05	200
Eliasson	1981	idem	+7	ns	+20	p 0,01	100
Pasotti	1982	Metoprolol	+3	ns	0	ns	100
Beta-blocante cu activitate simpatico-mimetică intrinsecă							
Shaw	1978	Pindolol	+5	ns	+28	p 0,05	15—30
Davidov	1980	idem	+3	ns			20—60
Leren	1981	idem	−5	ns	−9	ns	15
Miettien	1982	idem	+6	ns	+11	—	—
Pasotti	1982	idem	0	ns	+2	ns	7,5—15
Lehtonen	1982	idem	−4	ns	+1	ns	10—20
Dax	1982	Oxprenolol (Trasicor)	0	ns	+27	p 0,01	160
van Prummelen	1982	Bopindolol	+1	ns	+17	ns	1—4

Tabelul 3.XXVIII

Studii privind efectul beta-blocantelor asupra lipoproteinelor (19)

Autorul	*Anul*	*Beta-blocante*	*Doza (mg/zi)*	*Col LDL (%)*	*Semnif. Statis.*	*Col HDL (%)*	*Semnif. Statis.*
Beta-blocante neselective							
Lehtonen	1979	Sotalol	160	+12	p 0,001	−26	p 0,01
Leren	1980	Propranolol	160	+2	ns	−13	p 0,001
Day	1982	idem	160	−6	ns	−17	p 0,01
Beta-1-selective							
Eliasson	1981	Atenolol	100−200	+4	ns	0	ns
Day	1982	idem	100	−5	ns	−7	p 0,05
Pasotti	1982	Metoprolol	100−200	+5	ns	+1	ns
		Metoprolol	200	+4	ns	−13	p 0,01
Beta-blocante cu activitate simpatico-mimetică intrinsecă							
Leren	1981	Pindolol	15	−7	ns	−4	ns
Pasotti	1982	idem	7,5−15	−4	ns	+20	p 0,05
Lehtonen	1982	idem	10−20	—	—	+4	ns
Day	1982	Oxprenolol	160	−4	ns	−11	p 0,01
van Brummelen	1982	Bopindolol	1−4	−7	ns	−2	ns

Au fost citate studii cu beta-blocante în monoterapie, cu mai mult de 10 pacienţi şi cu durată mai mare de 4 săptămîni.

În ce măsură modificările lipidice induse de terapia hipotensoare sînt relevante pentru creşterea riscului aterogen, este greu de afirmat cu precizie. Extrapolînd datele studiului de la Framingham, Ames şi Hill (16) constată că la un bărbat de 55 ani creşterea colesterolemiei cu 18 mg% ar creşte probabilitatea pentru un infarct miocardic în următorii 6 ani de la 7,6% la 10,5%, în condiţiile unei TA sistolice de 150 mm Hg. Scăzînd TA sistolică cu 18 mm Hg prin tratament medicamentos, probabilitatea pentru infarct ar scădea doar la 8,8%. Deci, scăderea probabilităţii infarctului prin tratament medicamentos al TA ar fi anulată de anomaliile metabolice induse de acest tratament. La un tînăr de 35 ani la care nivelul colesterolemiei are o valoare predictivă mai mare, modificările lipidice induse de tratamentul hipotensor ar duce la creşterea riscului relativ cu 33%.

Reamintim faptul că efectul hipotensor eficient al prazosinului precum şi faptul că el are efecte pozitive asupra profilului lipidic, prin creşterea nivelului HDL, oferă o perspectivă atrăgătoare privind utilizarea lui în prima treaptă, perspectivă care urmează să fie evaluată în viitor (15).

Încheiem acest paragraf subliniind şi faptul că efectele medicamentelor hipotensoare asupra „calităţii vieţii", trecute cu vederea pînă nu demult, se dovedesc a fi cauza principală a lipsei de aderenţă la tratament. Într-un recent studiu multicentric, dublu orb, s-a comparat efectul unor hipotensoare frecvent folosite (propranolul, metildopa şi captopril) asupra stării generale

Scanned with OKEN Scanner

de bine, potențialului fizic, efectiv, intelectual, sexual și asupra performanțelor sociale ale hipertensivilor (51). Cele mai puține efecte secundare asupra acestor parametri ai „calității vieții" au fost constatate în cazul captoprilului, urmînd în ordine propranololul și metildopa. Constatînd numărul mare de hipertensivi care au abandonat tratamentul datorită efectelor nefaste asupra „calității vieții", acest studiu recomandă ca aceste efecte să fie avute în vedere, ca factori importanți în asigurarea aderenței la un tratament de lungă durată cum este cel hipotensor.

D. Tratamentul HTA la vîrstnici

Studii epidemiologice longitudinale au demonstrat faptul că TA crește progresiv, paralel cu vîrsta pînă la 70 ani, după care Td tinde să scadă, Ts crescînd în continuare (24). Este interesant de remarcat faptul că această particularitate evolutivă a TA nu se constată la colectivitățile primitive.

Deși OMS nu a făcut particularizări în funcție de vîrstă în definirea HTA, continuă să existe opinii diferite privind valorile normale și patologice al TA la vîrstnici (4, 24, 30). S-au recomandat chiar și formule pentru aprecierea TA normale în funcție de vîrstă, neargumentate însă de date obiective și epidemiologice.

Cu toate că studii anterioare nu au demonstrat o corelație semnificativă între HTA și mortalitate la vîrstnici, mai ales peste 80 de ani (Droller și colab., 1952, Anderson și Cowan, 1976), unii susținînd chiar un efect protector al HTA la vîrste înaintate (Rajola și colab., 1983), studiile desfășurate în ultimii ani concluzionează că tratamentul HTA la vîrstnici duce la scăderea ratei de morbiditate și mortalitate. Cel mai recent dintre acestea (European Working Party on Hypertension in Elderly, 1983) arată o reducere de 28% a mortalității și o reducere semnificativă a „evenimentelor" cardiovasculare la indivizii peste 60 de ani cu HTA ușoară sau moderată față de grupul de control (24). Deși s-a remarcat o reducere a „evenimentelor" cerebrovasculare, mortalitatea prin accidente vasculare cerebrale nu a fost semnificativ diferită. Observațiile aceluiași studiu au remarcat eficiența mai bună a diureticelor tiazidice și a inhibitorilor enzimei de conversie în tratamentul HTA la vîrstnici, comparativ cu betablocantele, clonidina metildopa și rezerpina (24). De remarcat că diabetul zaharat, hiperlipidemia, incontinența de urină, afecțiunile prostatice și guta, mai frecvente la vîrstnici, constituie contraindicații relative pentru tratamentul cu diuretice tiazidice.

O constatare de luat în considerare este și faptul că eficiența terapiei hipotensoare scade foarte mult (chiar lipsește?) la vîrstnicii peste 80 de ani (53).

O particularitate a vîrstnicului este și frecvența cu care se întîlnește creșterea disproporționată a TA sistolice (HTA sistolică) atribuită în general, creșterii rigidității și deci, scăderii complianței arterelor. S-a dovedit faptul că HTA sistolică constituie un important factor de risc pentru accidentele vasculare cerebrale (Kannel și colab., 1981). Există încă multe controverse în privința tratamentului optim al acestei forme de HTA. S-au comunicat unele

Scanned with OKEN Scanner

rezultate pozitive cu diuretice (Niarchos și Laragh, 1984) și cu inhibitorul enzimei de conversie enalapril (52).

Este în curs de desfășurare în S.U.A. un mare studiu prospectiv privind terapia HTA sistolice, ale cărui rezultate vor fi cunoscute abia peste 4 ani.

*

Consider potrivită ca încheiere a discuțiilor despre tratamentul HTA trecerea în revistă a unui „ghid de principii" recomandat de Kaplan N. M., care poate asigura aderența pacientului și succesul terapiei hipotensoare (4):

1) aspectele neaderenței la tratament trebuie cunoscute, iar medicul trebuie să fie atent la orice semn de noncompliantă din partea pacientului;

2) scopul tratamentului trebuie să fie normalizarea valorilor TA cu minimum sau chiar fără efecte secundare;

3) pacientul trebuie educat asupra bolii și tratamentului;

4) trebuie menținut un contact permanent cu bolnavul:

a) se vor încuraja prin toate mijloacele controalele medicale periodice;

b) acolo unde este posibil, se va încuraja „automăsurarea" TA;

c) se va solicita colaborarea permanentă atît a personalului medical ajutător cît și a farmacistului;

d) se va căuta restabilirea contactului cu pacienții pierduți din evidență;

5) asistența medicală a hipertensivului trebuie să fie simplă și necostisitoare:

a) se vor efectua doar investigații strict necesare pentru excluderea unei HTA secundare și numai pe baza indiciilor clinice;

b) în general investigațiile paraclinice periodice se vor efectua doar anual (în afara cazurilor care impun o urmărire mai atentă);

c) se vor exploata toate avantajele oferite de terapia nonfarmacologică;

d) aderența pacientului la tratament este cu atît mai mare cu cît numărul administrărilor zilnice de medicament este mai mic;

6) prescripția medicamentelor trebuie să respecte principiile farmacologiei:

a) medicamentele vor fi asociate unul cîte unul, în trepte, acordîndu-se timpul necesar pentru evaluarea eficienței fiecăruia (săptămîni, luni);

b) se vor folosi doze progresiv mai mari urmărind scăderea TA cu 5—10 mm Hg la nivelul fiecărei trepte (scăderea brutală a TA induce fenomene secundare neplăcute datorită deteriorării mecanismelor de autoreglare ale perfuziei cerebrale);

c) se va preveni supraîncărcarea de volum (indusă mai ales de vasodilatatoare) prin administrarea de diuretice și restricția de sare;

d) se vor anticipa efectele secundare;

7) se vor ajusta dozele pentru anularea fenomenelor secundare care nu dispar spontan.

Scanned with OKEN Scanner

III.3.2. BENEFICIILE ŞI RISCURILE TERAPIEI HIPOTENSOARE ÎN PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL ATEROSCLEROZEI

Este necesar şi util ca în discuţiile privind beneficiul terapiei hipotensoare să se facă distincţie între complicaţiile zise hipertensive (HTA malignă, hemoragia cerebrală, insuficienţa cardiacă congestivă, nefroscleroza şi disecţia de aortă) şi cele zise aterosclerotice (cardiopatia ischemică, moartea subită, aritmii cardiace, accidente vasculare trombotice şi arteriopatiile periferice) ale hipertensiunii arteriale.

Ca o afirmaţie de ordin general se poate spune că în timp ce asupra complicaţiilor hipertensive ale HTA (relativ direct dependente de nivelul TA), tratamentul are un efect mai prompt şi mai evident asupra complicaţiilor aterosclerotice efectul terapiei hipotensoare este mai puţin spectaculos. În studiul întreprins de Administraţia Veteranilor din S.U.A. (VA-3) (cit. de *9*), care a marcat o adevărată cotitură în atitudinea faţă de tratamentul HTA uşoare, s-a constatat că pe măsură ce severitatea HTA descreşte aşazisele evenimente hipertensive devin din ce în ce mai rare, în timp ce evenimentele aterosclerotice şi în primul rînd infarctul miocardic şi moartea subită trec pe primul plan. Hodge şi Smirk (cit. de *9*) afirmau încă din *1967* că ateroscleroza coronariană a înlocuit accidentele vasculare cerebrale ca primă cauză de deces la hipertensivi.

În tabelul 3.XXIX sînt redate sintetic rezultatele principalelor studii privind beneficiul tratamentului hipotensor în HTA uşoară (*9*).

Concluzia acestor studii este deci: cardiopatia ischemică şi manifestările ei sînt cel mai puţin influenţate de tratamentul hipotensor (excepţie rezultatele studiului HDFP). Şi mai intrigante sînt constatările studiului întreprins de Steward (citat de *7*), care verificînd retrospectiv Td la *169* de hipertensivi sub tratament, pe o perioadă de 6—25 ani, a constatat, că cei la care Td a fost sub *90* mm Hg au avut un risc relativ pentru infarct miocardic de 5,4, în timp ce cei cu Td între 100 şi *109* mm Hg au avut un risc relativ de 1.

Din punct de vedere teoretic un tratament hipotensor întrutotul eficient ar trebui să aboleasca excesul de mortalitate şi morbiditate datorat hipertensiunii. Însă pentru pacienţii tineri cu HTA uşoară, fără semne de afectare a organelor „ţintă" şi la care evenimentele morbide rare fac foarte dificilă aprecierea semnificaţiei statistice, tratamentul ar trebui să vizeze, de fapt reducerea ratei de progresie a aterosclerozei şi prevenirea deceselor din decadele 6 şi *7* (*9*).

În general, studiile citate s-au desfăşurat pe perioade de 3—10 ani şi au cuprins grupe de 300—800 bolnavi (excepţie studiul australian pe 3 400 de indivizi, dar durata urmăririi a fost de numai 3 ani). În aceste condiţii una din ipotezele care ar putea explica lipsa efectelor semnificative asupra incidenţei cardiopatiei ischemice, afecţiune cu patogenie multifactorială, care se dezvoltă în timp, este că intervalele de urmărire au fost prea scurte. Şi cealaltă explicaţie posibilă şi anume efectele nefaste ale terapiei hipotensoare asupra profilului lipidic, necesită de asemenea, verificări comparative pe perioade mai lungi. Cît de greu sînt de interpretat modificările chiar minore ale

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.XXIX

Trialuri clinice privind beneficiul terapiei medicamentoase în HTA uşoară (9)

Studiu	*Nr. pacienţi*	*Durata medie a urmăririi (ani)*	*Concluzii generale*
VA—3	170	3,3	De 4 ori mai multe evenimente la grupul tratat faţă de cei cu placebo în HTA moderată, dar numai de 1,5 ori mari multe la grupul cu HTA uşoară.
PHS	389*	7—10	De 2 ori mai multe „evenimente" hipertensive la grupul tratat faţă de cei cu placebo. „Evenimente" aterosclerotice în număr egal
VA—NIH	1012*	1,5	Creşterea frecvenţei blocurilor cardiace şi creşterea colesterolemiei la grupul tratat faţă de cei cu placebo.
HDFP	7825	5	Cu 20% mai mică mortalitate la cei cu tratament hipotensor în trepte faţă de cei cu tratament hipotensor „convenţional".
Studiul australian	1200	3,5	Nici o diferenţă (între grupul tratat medicamentos şi cel tratat cu placebo)
Studiul Oslo	785	5	Fără evenimente vasculocerebrale la grupul tratat dar, de 2 ori mai multe „evenimente" coronariene la grupul tratat medicamentos faţă de cel tratat cu placebo

NA — Veteran Administration
VIH — National Institute of Health
PHS — Public Health Service
HDFP — Hypetension Detection and Follow—Up program
* — studii dublu orb controlate cu placebo

profilului lipidic este ilustrat de remarca făcută de S. Rösner şi L. Weiner (21): scăderea cu numai 8% s nivelului HDL indusă de metoprolol este de aceeaşi amplitudine cu diferenţa care se constată între sexe privind nivelul acestor lipoproteine, diferenţă care este invocată (alături de alte elemente) în explicarea incidenţei diferite a cardiopatiei ischemice. În aceste condiţii o prudenţă elementară ne obligă să tratăm cu maximă atenţie orice anomalii ale metabolismului lipidic la iniţierea sau pe parcursul tratamentului hipotensor.

Unul dintre lucrurile cele mai importante pe care le aşteptăm de la studiile următoare (unele în curs de desfăşurare) este stabilirea unor criterii mai precise pentru selectarea pacienţilor care au un beneficiu de pe urma terapiei hipotensoare.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Report of the Working Group on Arteriosclerosis of the National Heart, Lung and Blood Institute (Summary Conclusions and Recommendation), Arteriosclerosis, NIH Publ., Bethesda, 1981, p. 2 034.
2. GRUNDY M. S., ARKY R. şi colab. — Circulation, 1985, 72, 5, 1 135A—1 139A.
3. PICKERING G. T. — Am. J. Cardiol., 1986, *58*, 8, 12 D—16 D.

4. KAPLAN N. M. — In "Heart Disease. A Textbook of cardiovascular Medicine", (Sub. red. *Braunwald E.)* II-nd Edition, W. B. Saunders Comp., Philadelphia—London—Toronto, 1984, p. 850—861.
5. KAPLAN N. M. — J. Cardiovasc. Med., 1984, Aug., 616—629.
6. KANNEL B. W., Mc GEE I. D. — In "Sudden Cardiac Death", (sub red. *Morganroth J., Horowitz M. L.)*, Grune & Straton Inc., Orlando—New York—San Diego, 1985, p. 267—284.
7. AAGARD N. G. — West. J. Med., 1984, *141*, 4, 476—480.
8. PARMLEY W. W., SOLOMON H. A. — idem 3 1 D—2 D.
9. PERRY H. M. — In "Cardiology Update" (sub red. *Rappaport)*, Elsevier North Holland Inc., New York, 1981, p. 135—160.
10. * * * — Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents, JAMA, 1970, *213*, 1 143—1 152.
11. HULLEY B. S., MARTIN J. M. — Am. J. Cardiol., 1986, *57*, 3H—6H.
12. * * * — Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group, N. Engl. J. Med., 1982, *307*, 976.
13. * * * — Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group, Hypertension, 1984, suppl. *1*, 6, 2, I 198—I 206.
14. * * * — Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group, Circulation, 1984, *70*, 6, 996—1 003.
15. AMES P. R., HILL P. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1982, *4*, suppl., 2 S, 206—S 212.
16. AMES P. R., HILL P. — Circulation, 1982, *65*, 5, 899—904.
17. JOHNSON B. F. — Idem 15, S, 213—S 229.
18. ALDERMAN H. M., MADHAVAN SHANTHA şi colab. — Idem. 15, S 251—S 236.
19. BRUMMELEN VON P. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1983, *5*, S 51—S 55.
20. VALIMAKI M., HARNO K., NIKKILA E. A. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1983, *5*, 525—530.
21. ROSNER S., WEINER L. — Drugs, 1983, *25*, suppl., 2, 323—325.
22. SHAW J. — Med. J. Aust., 1984, 517—518.
23. CHOBANIAN A. V. — N. Engl. J. Med., 1986, *314*, 26, 1 701—1 702.
24. CHELLINGSWORTH MIRIAM, DEEVERS D. G. — Postgrad. Med. J., 1986, *62*, 1—5.
25. NEGOIŢĂ C. I. — În „Clinica medicală" (sub red. Negoiţă C. I., Vlaicu R., Dumitraşcu D.), Editura Didactică şi Pedagogică, 1983, p. 240—257.
26. KANNEL W. B., DAWBER T. R., Mc GEE D. L. — Circulation, 1980, *61*, 1 179—1 182.
27. MESSERLI H. F., VENTURA O. H., AMODEO C. — N. Engl. J. Med., 1985, *312*, 24, 1 548—1 551.
28. WELIN L., SVARDSUDD K., TIBBLIN G. — Acta Med. Scand., 1982, *211*, 275—279.
29. KANNEL W. B., Mc GEE D. L. — In "Sudden Cardiac Death", (sub red. *Morgenroth J., Horowitz L. N.)*, Grune & Straton Inc., Orlando, New York, San Diego, 1985, p. 267—284.
30. TURCU E., MACARIE C., IONESCU D. D. — Tratamentul hipertensiunii arteriale, Editura Medicală, 1978.
31. SAVAGE D. D., DRYER J. I. M. şi colab. — Circulation, 1979, *59*, 623—625.
32. DUSTAN P. HARRIET — Ann. Intern. Med., 1983, *98*, 5, 660—662.
33. YAMORI Y., KIHARA M. şi colab. — Magnesium, 1982, *1*, 163—171.
34. MANASIA M., SPÂNU C. — Med. internă, 1984, 33, 6, 481—488.
35. LIGH C. KATHLEEN, KOEPKE P. J. şi colab. — Science, 1983, *220*, 429—431.
36. ITO K., KURODA M. şi colab. — Idem 33, 224—231.
37. GIFFORD R. W. — Mayo Clinic Proc., 1980, *55*, 651—652.
38. REISIN E., ABEL R. şi colab. — N. Engl. J. Med., 1938, 298—300.
39. Mc MAHON MARGARET, PALMER M. R. — Med. Clin. North Am. 1985, *69*, 1, 57—70.
40. KÜPPE G. H. — In "Progress in Clinical Biochemistry and Medicine", vol. II, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1986, p. 31—87.
41. GUAZZI D. M., POLESE A. şi colab. — Hypertension, 1983, *5*, 4, 1 185—1 190.
42. TARAZI R. C., FOUAD-TARAZI M. FETNAT — idem 3, 3D—7D.
43. ROSENFELD C. — Curr. Ther. Res., 1983, *34*, 4, 587—594.
44. MC MAHON F. G. — idem 3, 8D—11D.

Scanned with OKEN Scanner

45. MOSER M. — Idem 3, 23D—26D.
46. PINE M. R. — Clin. Ther., 1984, *6*, 3, 245—251.
47. BRUNNER H. R., NUSSBERGER J., WAEDER B. — Acta Cardiol., 1986, *1*, 5, 341—350.
48. DUPREZ D., CLEMENT D. L. — idem 47, 359—364.
49. DUPONT A. G., NANDERNIEPEN P. şi colab. — idem 47, 353—358.
50. BOGAERT M. G. — idem 47, 335—339.
51. CROOG H. S., LEVINE S. şi colab. — N. Engl. J. Med., 1986, *314*, 26, 1 657—1 665
52. ROBERTSON J. I. S. — idem 47, 387—396.
53. AMERY A., BRIXKO R. şi colab. — Lancet, 1986, 589—592.

III.4. UTILIZAREA ÎN PRACTICĂ A MEDICAŢIEI ANTIATEROSCLEROTICE

În practica medicală utilizarea medicaţiei antiaterosclerotice se face în două situaţii distincte:

— La bolnavii cu FRA uşor de evidenţiat: HLP, HTA, DZ, obezitate, gută.

— La bolnavii la care FRA nu se pot evidenţia cu mijloacele de investigaţie. Ei sînt mai degrabă intuiţi, presupuşi, iar tratamentul se va aplica în funcţie de circumstanţe şi de experienţa medicală. În această categorie sînt cuprinse: anomaliile sistemului coagulare-fibrinoliză-trombocite-prostaglandine, precum şi modificările reologice. Evident, posibilităţile de diagnostic ale acestor anomalii există, dar fie că nu au o fiabilitate adecvată, fie că nu sînt uşor accesibile. Pentru o exemplificare este suficient să aducem în discuţie terapia antiplachetară care este indicată după infarctul miocardic, fără a verifica testele sistemului CFTP.

În acest capitol vor fi prezentate situaţiile concrete de tratament medicamentos în cazul hiperlipidemiilor asociate sau nu cu alţi FRA, în cadrul profilaxiei primare a aterosclerozei, urmate de particularităţile farmacoterapiei în cadrul profilaxiei secundare.

III.4.1. FARMACOTERAPIA HIPERLIPIDEMIILOR

A. Problematica actuală a tratamentului hipolipidemiant

Controversele asupra relaţiei „hiperlipidemie-aterogeneză" şi-au pus amprenta şi pe aspectul terapeutic. Este surprinzător să ne reamintim că în 1976, cercetători reputaţi îşi puneau întrebarea dacă „hiperlipidemia trebuie tratată" (89), deşi cu un an înainte unul din întemeietorii lipidologiei clinice ne avertizează, afirmînd că „... este timpul să fim practici", adică să declanşăm acţiuni profilactice cu adresabilitate directă şi intensivă asupra hiperlipidemiilor (108). Această atitudine a fost însuşită de majoritatea cercetătorilor şi practicienilor (109—121), fiind stabilite sarcini precise chiar şi pentru cardiologii care urmau să intervină în domeniul bolilor metabolice (112).

Ulterior controversele au fost atenuate şi într-un consens unanim se pune întrebarea „cum să tratăm" şi nu „dacă să tratăm" (27, 29). Mai mult, OMS in-

Scanned with OKEN Scanner

tervine prin două rapoarte aducînd — prin experţi autorizaţi — precizări în acest sens (110—111). Problema este privită în continuare cu toată seriozitatea, adoptîndu-se programe naţionale de educaţie hipocolesterolemiană independente (121) sau în cadrul cardiologiei preventive (123).

Dacă sub raportul strategiei pragmatice problema tratamentului hiperlipidemiilor este tranşată, este interesantă o privire teoretică rezumativă asupra argumentelor „pro" şi „contra" intervenţiei terapeutice în hiperlipidemii (104, 124):

Argumente „pro"

1. Corelaţia între colesterolemie-LDL şi cardiopatia ischemică sau între unele forme de hipertrigliceridemie şi unele manifestări clinice ale aterosclerozei.
2. Corelaţia negativă între HDL şi cardiopatia ischemică.
3. Reversibilitatea aterosclerozei experimentale prin dietă şi medicaţie hipolipidemiantă.
4. Scăderea riscului cardiopatiei ischemice prin dietă şi medicaţie hipocolesterolemiantă, aşa cum au demonstrat rezultatele Programului LRC.

Argumente „contra"

1. Lipsa unor date concludente asupra scăderii mortalităţii prin cardiopatie ischemică în urma reducerii colesterolemiei.
2. Lipsa modelului experimental de prevenire sau reversibilitate a aterosclerozei prin creşterea concentraţiei HDL.
3. Dificultatea aderenţei la terapia hipolipidemiantă şi cultura fizică, alături de efectele secundare ale farmacoterapiei de lungă durată.
4. Eficacitatea terapiei hipocolesterolemiante nu depăşeşte nivelul de ameliorare de 10—20%.

Estimarea celor două categorii de argumente înclină balanţa în favoarea primelor, aşa încît astăzi, unul din aspectele majore ale profilaxiei aterosclerozei este *găsirea celor mai adecvate metode hipolipidemiante şi aplicarea lor cu maximum de aderenţă şi diferenţiat atît la populaţia generală cît şi la bolnavii cu hiperlipidemii.*

B. Metodologia tratamentului hipolipidemiant

Arsenalul terapeutic dispune de următoarele metode hipolipidemiante (1—4, 17, 105, 106, 109—110):

- Dieta hipolipidemiantă în trei faze
- Cultura fizică
- Medicaţia hipocolesterolemiantă şi hipotrigliceridemiantă
- Plasmafereza, *by-pass*-ul ileal şi şuntul portocav.

Condiţia preliminară obligatorie este evaluarea cît mai corectă a bolnavului hiperlipidemic (tabel 3.VI), a riscului aterogen (tabel 3.VII) şi pancreatic (în cazul hipertrigliceridemiilor severe) (cap. III.1). Tratamentul începe prin

Scanned with OKEN Scanner

dietă şi cultură fizică. Farmacoterapia se va aplica numai în cazul ineficienţei lor, conform principiului *să nu tratăm de frică, dar să nu ne fie frică să tratăm.* Cu alte cuvinte, să nu introducem medicaţia hipolipidemiantă înainte de a verifica eficienţa dietei şi culturii fizice, dar în momentul în care o decidem să o aplicăm corect în doze eficiente şi suficiente în timp.

La modul general, medicaţia hipolipidemiantă se clasifică din punct de vedere pragmatic în (101):

Medicaţiile de „linia întîi": rezinele, clofibratul şi derivaţii săi, acidul nicotinic, probucolul, gemfibrozilul.

• Medicaţia de „linia doua": neomicina, dextrotiroxina, beta-sitosterolul, PAS, noretindronul, oxandrolonul şi alţi produşi.

Ineficienţa medicaţiei asociată dietei şi culturii fizice impune efectuarea plasmaferezei, *by-pass*-ului ileal sau şuntului portocav, dar acestea sînt metode laborioase şi costisitoare, motiv pentru care sînt practicate doar în cîteva centre.

Pentru ca efectul hipolipidemiant să fie maxim este necesar ca aderenţa bolnavilor la dietă, cultura fizică şi medicaţie să fie cît mai mare şi pe o durată cît mai îndelungată (125). Aceasta se va realiza în cadrul complex al tratamentului comportamental (1, 125), care presupune:

— Dialog preliminar cu bolnavul căruia i se va explica diagnosticul şi riscul HL.

— Metodele terapeutice se vor decide de comun acord, corelînd „necesităţile" cu „posibilităţile" bolnavului.

— Dialogul se va relua cu intermitenţă.

— Bolnavul este sfătuit să-şi monitorizeze zilnic: dieta, regimul de activitate fizică, medicaţia şi greutatea corporală (rol de *biofeedback*).

Se vor elabora programe de educaţie lipidică cu adresabilitate populaţională. Ele au drept obiectiv cooperarea populaţiei la atingerea şi menţinerea unei colesterolemii situată înafara riscului aterogen.

Evaluarea eficienţei terapiei se va face în cadrul dispensarizării la intervale de 6—7 săptămîni.

Dieta hipolipidemiantă

Factorii alimentari care influenţează lipidele şi lipoproteinele plasmatice sînt colesterolul, lipidele (saturate, mononesaturate, polinesaturate), caloriile, glucidele (amidonul, fibrele, zaharurile rafinate), proteinele (animale şi vegetale), alcoolul, cafeaua. Acţiunea lor este redată în tabelul 3.XXX. Iniţial aceşti factori au fost combinaţi sub forma a cinci tipuri de dietă care s-au aplicat în terapia tipurilor HLP (3). Eficienţa lor a fost îndoielnică, motiv pentru care în ultimii ani s-a adoptat conceptul unei „singure diete" sau „dietei alternative". Principiul este scăderea progresivă a colesterolului şi lipidelor alimentare, în special al celor saturate, modificarea concomitentă a celorlalte principii alimentare, pentru a asigura un aport caloric necesar unei greutăţi normale şi fără a produce dezechilibre nutritive (vitaminice, minerale). Pentru a creşte aderenţa bolnavilor la dietă, aceasta se va aplica în trei faze, ultima reprezentînd de fapt obiectivul, iar primele două fiind faze tranzitorii, de adaptare.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.XXX

Dieta hipolipidemiantă în 3 faze

Fazele	*Factorii alimentari (raportarea % la totalul caloric/zi)*	*Recomandări practice*
Faza I 4—6 săptămîni	1. Lipidele totale: 30% (1/3 lipide saturate 1/3 lipide mononesaturate, 1/3 lipide polinesaturate) 2. Glucidele: 57% (în special cele complexe sub formă de fibre); zahărul se va reduce la 10% din totalul caloric 3. Colesterolul: 300 mg/zi 4. Proteinele 13% (de preferat de origine vegetală)	1. Excludeți din alimentație ouăle, untul, grăsimea animală, smîntîna, frișca, viscerele 2. Utilizați margarina, albușul de ou, uleiul vegetal, laptele degresat
Faza II-a 4—6 săptămîni	1. Lipidele totale 25% (cu o repartiție egală a tipurilor de acizi grași) 2. Glucide: 62% 3. Proteinele: 13% 4. Colesterolul: 200—250 mg/zi	1. Trecerea treptată la cel mult 180—240 g carne/zi 2. Utilizați mai puțină brînză și grăsime
Faza III-a	1. Lipidele totale: 20% (cu o repartiție egală a tipurilor de acizi grași) 2. Glucide: 67% (fibre 40—60 g/zi) 3. Proteinele: 13% 4. Colesterolul: 100 mg/zi	1. Mîncați în special cereale, legume, fructe, vegetale 2. Utilizați carnea „ca un condiment" 3. Consumați brînză dietetică degresată

Trecerea dintr-o fază în alta va fi individualizată în funcție de valoarea lipidelor, lipoproteinelor, starea clinică, acceptabilitatea bolnavilor. În tabelul 3.XXX sînt redate caracteristicile principale ale celor trei faze. Prin aplicarea celor trei faze dietetice, colesterolul seric scade cu 54 mg/dl (-19 mg în faza I; — 21 mg în faza II; — 14 mg în faza III) (1, 17).

Influențarea col HDL prin dieta hipocolesterolemiantă și bogată în acizi grași polinesaturți este se pare favorabilă, deoarece scade atît col LDL cît și col HDL. Abandonarea consumului de alcool și dieta hiperglucidică scad col HDL. Creșterea sa a fost obținută prin dietă hipocalorică, care se însoțește de scăderea ponderală a obezilor (1, 17).

Cultura fizică

Se va indica cultura fizică medicală sau liberă (1). Prima se indică celor care datorită unei organopatii, necesită observație medicală, cel puțin episodică. Cea de a doua, se aplică celorlalți bolnavi cu HLP-DLP (1—3).

Practicată sistematic (cu consum de 900 Kcal pe săptămînă) și toată viața, cultura fizică este eficientă în special prin scăderea trigliceridelor,

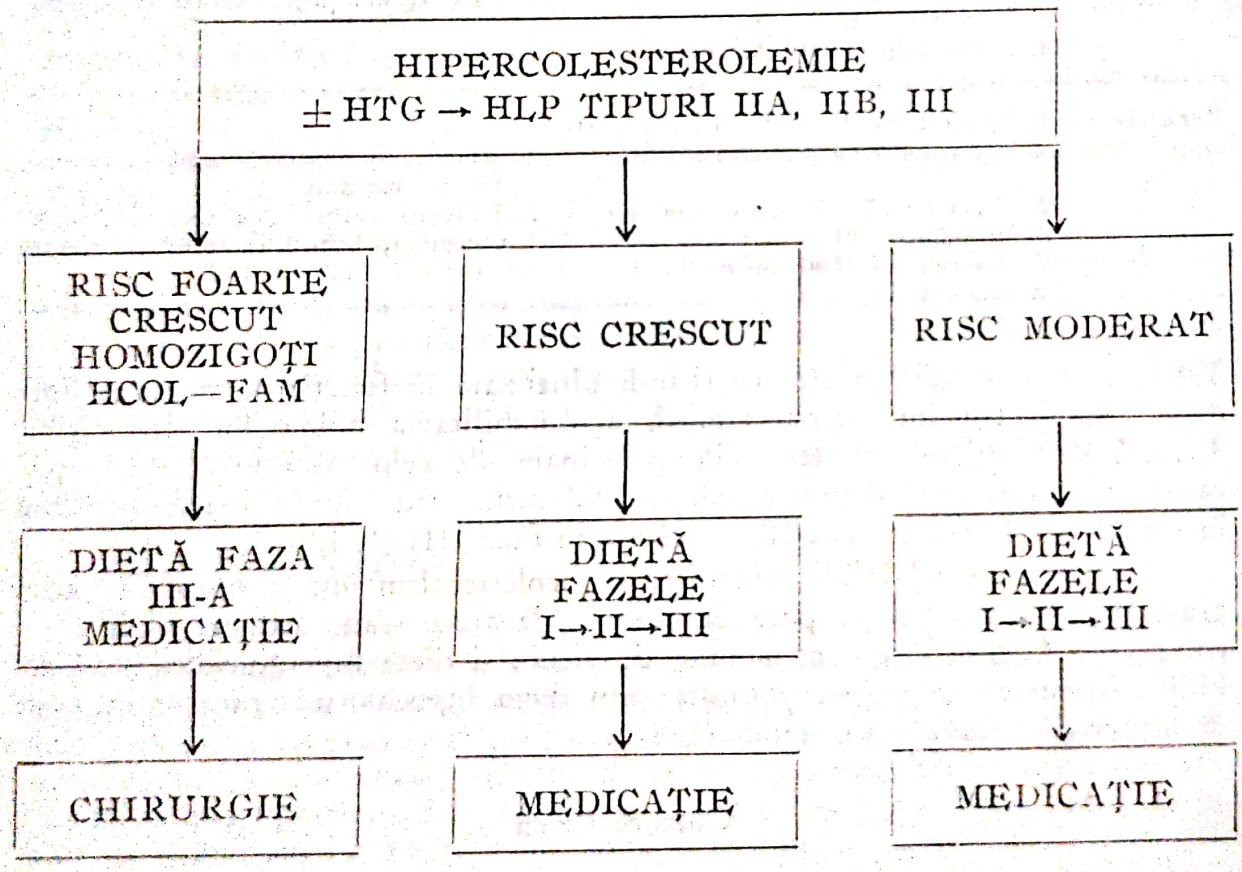
VLDL, IDL. Mai rar scad LDL și colesterolul. Totuși, avîndu-se în vedere acțiunile metabolice complexe, cultura fizică este identică în toate tipurile și formele de HLP. Această recomandare este susținută de unul din cele mai importante efecte ale sale: creșterea concentrației col HDL (1, 3).

C. Strategia hipocolesterolemiantă

Strategia hipocolesterolemiantă este redată în figura 3.22 (30):

— Orice gest terapeutic este precedat de o evaluare clinică și lipidologică cît mai completă, la care se adaugă evaluarea riscului aterogen (tabel 3.VII).

— Bolnavii cu risc aterogen foarte crescut sînt o excepție. Este vorba de homozigoții hipercolesterolemiei familiale care au o colesterolemie peste 600 mg/dl, xantomatoză tendinoasă și tuberoasă. Acestora li se aplică de la început dieta hipolipidică faza III, la care se asociază medicație de tipul mevi-



STRATEGIA HIPOCOLESTEROLEMIANTĂ

Fig. 3—22 Strategia hipocolesterolemiantă (30).

Scanned with OKEN Scanner

nolin + colestiramină. Lipsa eficienței poate constitui o indicație pentru plasmafereză (140), *by-pass*-ileal sau șunt portocav.

— Bolnavii cu risc crescut vor urma fazele dietei hipolipidemiante aproximativ 3—6 luni, la care se asociază cultura fizică. Lipsa răspunsului hipocolesterolemiant indică momentul inițierii farmacoterapiei.

— Bolnavii cu risc moderat vor fi supuși dietei hipolipidemiante. Majoritatea răspund fazei I și II. Rareori se ajunge la faza III și mai rar, după 6 luni de insucces se va decide farmacoterapia.

Colesterolemia ideală spre care se tinde ca obiectiv final și durabil este cea situată sub valorile riscului moderat (180—200 mg/dl).

Analizînd tabelul 3.XXXI, constatăm că 50% din populația neselecționată este situată în cadrul riscului moderat, avînd o mortalitate coronariană atribuită de 75% (114, 115). Aceasta subliniază acuitatea tratamentului formelor moderate de hipercolesterolemie. Precizăm că o hipercolesterolemie moderată produsă prin creșterea col HDL nu se tratează, ea constituind un factor de antirisc aterogen (19, 30).

Tabelul 3.XXXI

Colesterol mg/dl	*Populație %*	*Mortalitate atribuită %*
<220	45	15
220—310	50	75
>310	5	10

Farmacoterapia hipocolesterolemiantă se instituie în etape, prezentate sub forma unui algoritm în figura 3.23 (unde nu sînt incluși fenotipii homozigoți) (30).

Tratamentul începe cu preparate de acid nicotinic în doze de 100 mg/zi care se cresc progresiv la interval de 7 zile pînă la doze de 3 g/zi. Atingînd această doză, se va controla funcția renală, hepatică și uricemia la interval de 6 luni. Dacă bolnavul semnalează *flush*-ul facial se vor administra 325 mg aspirină cu 1—2 ore înaintea fiecărei doze de acid nicotinic. Ca măsură de precauție suplimentară se va interzice ingerarea medicamentului cu lichide calde. Contraindicațiile administrării acidului nicotinic sînt: diabetul zaharat, ulcerul gastric sau duodenal, guta.

Normalizarea colesterolemiei va fi urmată de continuarea tratamentului, dispensarizarea cu control la interval de 3—6 luni.

În prezența contraindicațiilor acidului nicotinic, a ineficienței sau intoleranței sale, tratamentul medicamentos va fi diferențiat în funcție de trigliceridemie.

Trigliceridemia < 250 mg/dl alături de hipercolesterolemia rezistentă la dietă și acid nicotinic va fi tratată prin colestiramină și colestipol. Se începe

ALGORITMUL FARMACOTERAPIEI
HIPERCOLESTEROLEMIILOR

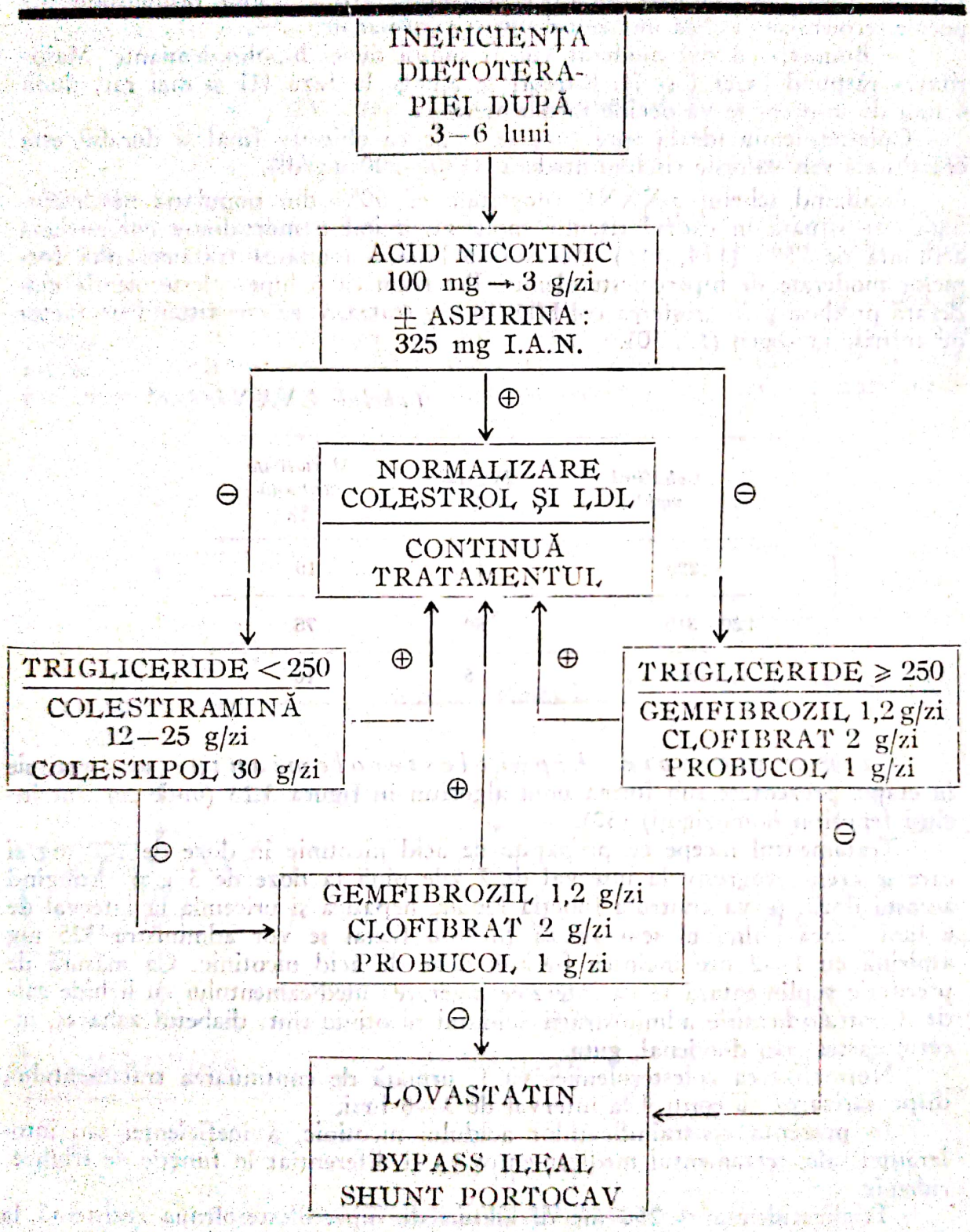


Fig. 3—23 Algoritmul farmacoterapiei hipercolesterolemiilor.

Scanned with OKEN Scanner

cu doze moderate care se cresc treptat (în 1—3 săptămîni) pînă la 24 g/zi în cazul colestiraminei şi 30 g/zi în cazul colestipolului. Se va preveni constipaţia şi meteorismul.

Dacă hipercolesterolemia este acompaniată de hipertrigliceridemia ($\geq$250 mg/dl) se va adăuga sau se va începe gemfibrozilul (1,2 g/zi), clofibrat (2 g/zi) sau probucol (1 g/zi).

Normalizarea colesterolemiei este urmată de continuarea tratamentului, dispensarizare, cu control la interval de 5—6 luni.

Ineficienţa tratamentului cu rezine va fi urmată de introducerea clofibratului (2 g/zi), probucolului (1 g zi), neomicinei (2 g/zi) sub controlul audiogramei la interval de 3 săptămîni pentru a preveni ototoxicitatea.

Ineficienţa ambelor conduite (se va verifica aderenţa bolnavului) este urmată de tratamentul cu mevinolin şi compactin (aflate încă în stadiul de experimentare clinică), plasmafereză sau tratament chirurgical. În ultimele două eventualităţi se ajunge foarte rar.

D. **Strategia hipotrigliceridemiantă**

Strategia hipotrigliceridemiantă este redată în figura 3.24 (30);

— Evaluarea clinică, lipidologică şi familială *(screening* familial lipidologic şi cardiovascular) sînt obligatorii înaintea oricărei indicaţii terapeutice.

— Riscul foarte crescut pentru pancreatită se va trata cu dietă hipolipidemiantă faza III-a (TG > 1 000 mg/zi + HLP tip I), apoi faza II-a. Normalizarea trigliceridemiei este urmată de continuarea tratamentului, dispensarizare, cu control la interval de 3—6 luni.

— Ineficienţa dietoterapiei impune instituirea farmacoterapiei.

— Aceeaşi conduită se aplică în cazul riscului crescut pentru pancreatită (TG > 500 mg/dl cu HLP tip IV sau V).

— Dacă trigliceridemia este moderat crescută (250—500 mg dl), dar se însoţeşte de risc aterogen (tabel 3.VII) se va aplica dietoterapia hipolipidemiantă (fazele I—II—III).

— Normalizarea trigliceridemiei se însoţeşte de continuarea tratamentului, dispensarizare, cu control intermitent la 3—6 luni.

— Ineficienţa dietoterapiei impune farmacoterapia.

Farmacoterapia hipotrigliceridemiantă se instituie în etape, conform algoritmului prezentat în figura 3.25.

— Medicamentul de elecţie este acidul nicotinic, administrat conform indicaţiilor prezentate în cazul hipercolesterolemiilor.

— Normalizarea trigliceridemiei se însoţeşte de continuarea tratamentului, dispensarizare cu control intermitent la 3—6 luni.

Scanned with OKEN Scanner

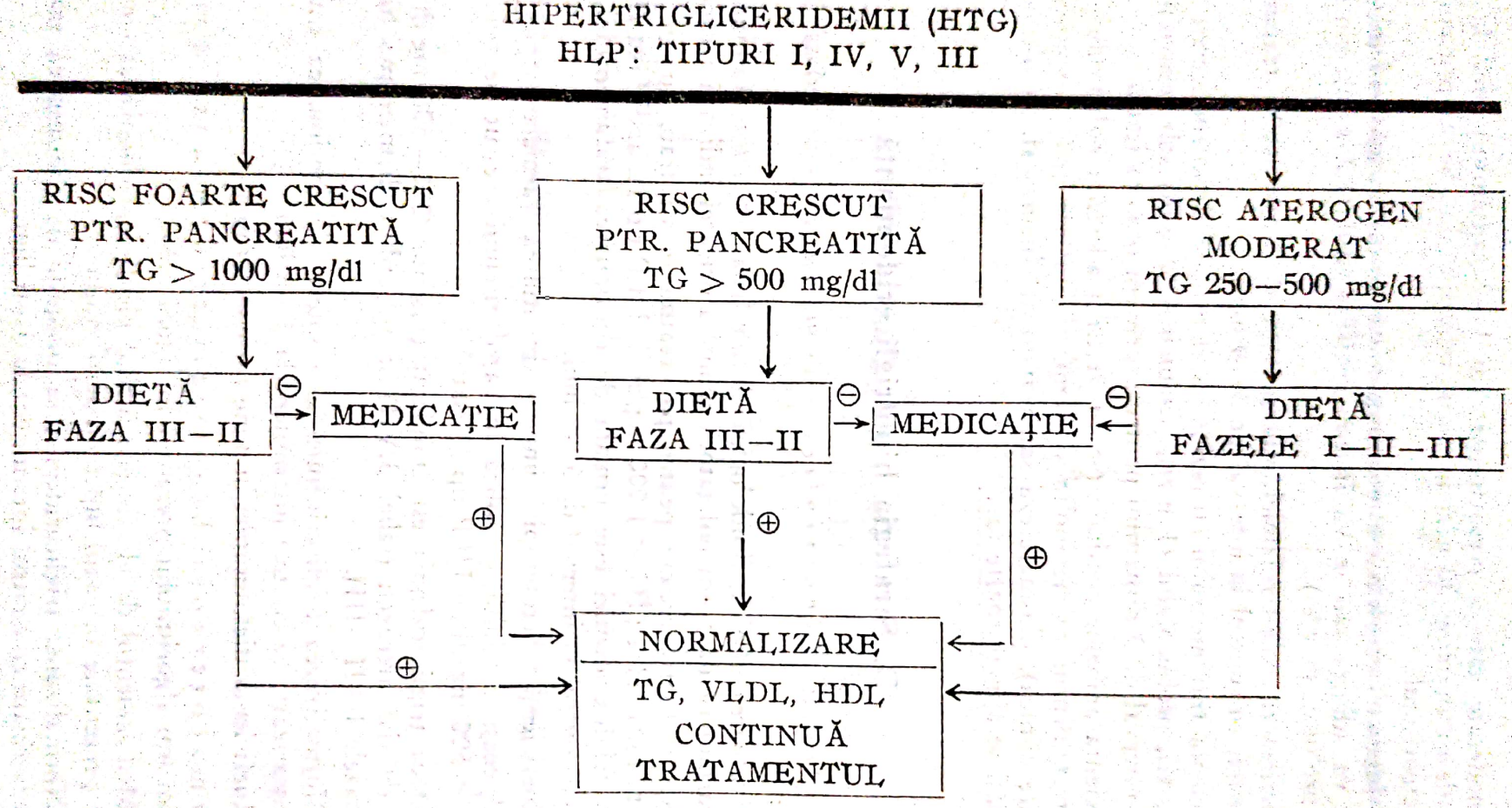


Fig. 3—24 Strategia hipotriglicemiantă (30).

Scanned with OKEN Scanner

ALGORITMUL FARMACOTERAPIEI
HIPERTRIGLICERIDEMIILOR

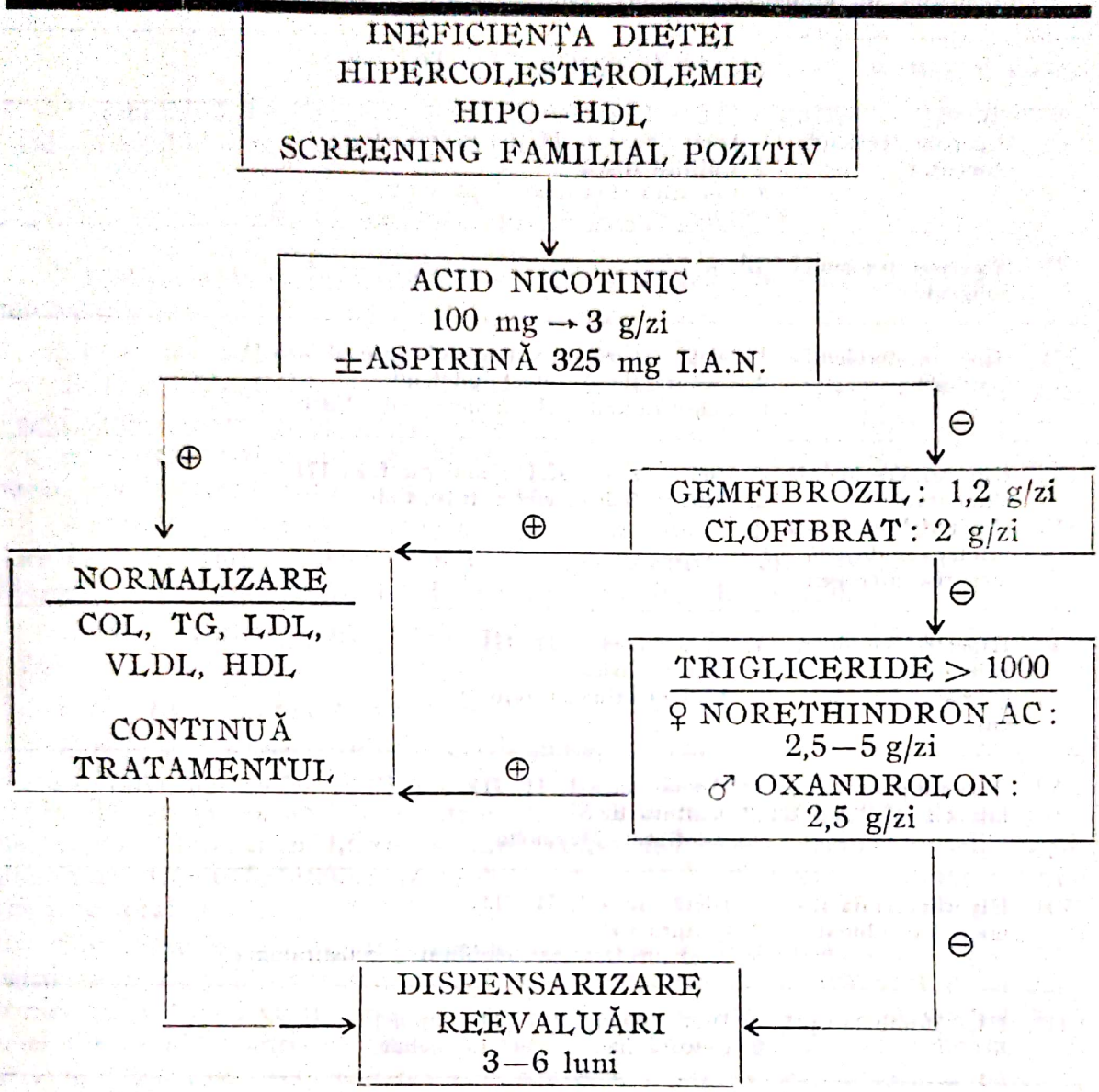


Fig. 3—25 Algoritmul farmacoterapiei hipertrigliceridemiilor (30).

— În cazul ineficienței terapiei, în prezența contraindicațiilor sau intoleranței acidului nicotinic se va adăuga sau se va începe tratamentul cu gemfibrozil (1,2 g/zi) sau clofibrat (2 g/zi).

— Eficiența terapeutică impune continuarea tratamentului în cadrul dispensarizării cu contacte intermitente (la 3—6 luni).

— Menținerea unei trigliceridemii peste 1 000 mg/dl reprezintă o indicație pentru instituirea tratamentului cu noretindrone 2,5—5 mg/zi la femei sau cu oxandrolon (2,5 g/zi) la bărbați.

Tabelul 3.XXXII

Tratamentul în principalele forme etiopatogenetice de hiperlipidemii (1—3, 17)

Forma HL—HLP	*Metodele de tratament*
I. Hipercolesterolemia alimentară	1. Dietă: faza I, II şi mai rar III 2. Cultură fizică 3. Colestiramina doar după 1+2
II. Hipercolesterolemia poligenică	Idem I
III. Hipercolesterolemia familială	1. Dietă severă şi prelungită în special faza III 2. Cultură fizică: efect indoielnic 3. Colestiramină: Mevinolin (Lovastatin)
IV. Hipertrigliceridemia alimentară IV. Hipertrigliceridemia primară endogenă fără risc aterogen	1. Dietă: faza I şi II; mai rar faza III 2. Cultura fizică: efecte favorabile
V. Hipertrigliceridemia primară endogenă cu risc ATG crescut	1. Dietă: faza I, II, III 2. Cultură fizică 3. Acid nicotinic, Clofibrat
VI. Disbetalipoproteinemia cu HLP tip III	1. Dieta: faza I, II, III 2. Cultura fizică 3. Clofibrat, Mevinolin
VII. Hiperlipidemia familială combinată	1. Dietă: faza I, II, III 2. Cultura fizică 3. Acid nicotinic sau clofibrat + colistiramină
VIII. HLP familială tip I	1. Dietă hipolipidică (20% lipide) 2. Cultura fizică: efect îndoielnic
IX. HLP familială tip V	1. Dieta: faza I, II, III 2. Cultura fizică 3. Clofibratul (eficient în unele cazuri)
X. HTG asociată DZ	1. Dieta: faza I, II 2. Cultura fizică 3. Clofibrat, biguanide, gemfibrozil
XI. HCol din sindromul nefrotic	1. Dietă: faza I 2. Clofibrat (atenţie la miopatie dacă albuminemia este scăzută) 3. Colestiramina: relativ eficientă 4. Triptofanul dacă este HTG asociată

Scanned with OKEN Scanner

E. Tratamentul unor forme etiologice. Eficienţa terapiei hipolipidemiante

a. Selectarea metodologiei

În tabelul 3.XXXII este prezentată selectarea metodelor terapeutice în cazul diferitelor forme etiopatogenetice de hiperlipidemii.

b. Eficienţa terapiei hipolipidemiante

Eficienţa terapiei hipolipidemiante se apreciază din punct de vedere lipidologic:

Efectul lipidologic

— Dieta hipolipidemiantă scade colesterolul cu aproximativ 50 mg/dl; efectul hipotrigliceridemiant este mai evident, fiind însoţit în formele alimentare de normalizarea lipidică. HDL scade în urma acestei diete, dar fenomenul este benefic deoarece scade şi LDL.

— Medicaţia hipocolesterolemiantă scade col LDL cu 5—15% ceea ce duce la normalizarea colesterolemiei în unele cazuri (30). Clofibratul şi gemfibrozilul cresc concentraţia HDL în timp ce probucolul o scade.

Acidul nicotinic scade trigliceridemia cu 26%, iar clofibratul cu 22% (126).

Efectul antiaterogenic

Clofibratul scade incidenţa cardiopatiei ischemice cu 20% cu o reducere a infarctului miocardic nonfatal de 25%, colesterolemia se reduce cu 9% (133). Totuşi se constată o creştere cu 27% a mortalităţii generale, alături de creşterea frecvenţei litiazei biliare, colecistitei (133), tromboembolismului pulmonar, tromboflebitelor, aritmiilor cardiace, claudicaţiei intermitente, anginei pectorale (126).

Colestiramina (24 g/zi) scade mortalitatea şi morbiditatea (infarct miocardic nonfatal) coronariană cu 1,9% — concomitent cu scăderea colesterolemiei cu 8,9%. Extrapolînd, se conchide că scăderea cu 1% a colesterolemiei are ca efect antiaterogenic, scăderea frecvenţei cardiopatiei ischemice cu 2%. Se comunică însă creşterea concomitentă a frecvenţei cancerului tubului digestiv (127—132).

Colestipolul scade la bărbaţi incidenţa mortalităţii, prin cardiopatie ischemică, ameliorînd colesterolemia cu 10% (135).

Aceste date se referă la profilaxia primară aplicată unor grupuri populaţionale pe o perioadă de 3—10 ani. Influenţarea aterogenezei-aterosclerozei prin medicaţie hipocolesterolemiantă este evidenţiată şi în observaţiile individuale cu ajutorul metodologiei invazive şi noninvazive (tabel 1.V), atît în teritoriul coronarian cît şi în arterele carotidiene sau femurale (136—139).

În concluzie se consideră că efectul benefic antiaterogenic-antiaterosclerotic este proporţional cu gradul reducerii colesterolemiei, efectele cele mai bune atît asupra mortalităţii cît şi morbidităţii prin cardiopatie ischemică,

Scanned with OKEN Scanner

fiind obținute prin dietă hipolipidică și colestiramină (Programul LRC). Evaluarea efectului antiaterogen al terapiei hipolipidemiante trebuie raportat la așa-zisa „perioadă de incubație" a aterosclerozei (126).

c. Hiperlipidemiile și alți FRA

Asocierea HL-HLP cu alți FRA impune anumite particularități.

— HLP și diabetul zaharat coexistă adeseori la același bolnav, ambele fiind în concepția noastră boli primare, asociate secundar (2). Se va manifesta prudență în utilizarea acidului nicotinic care datorită scăderii toleranței la glucoză se contraindică la diabetici (30). În general se consideră că tratamentul HLP asociate cu DZ trebuie să fie mai energic ca în celelalte cazuri. Se afirmă de unii autori că HLP ar fi secundară decompensărilor metabolice din DZ. Controversele pe această temă vor mai continua probabil pînă cînd se va descoperi un marker genetic fiabil pentru HLP și DZ. Pînă atunci un lucru rămîne cert: pe baza a numeroase fapte și raționamente se consideră că echilibrarea metabolismului glucidic influențează favorabil nu numai calitatea vieții diabeticului dar și aterogeneza (macroangiopatia) și microangiopatia (147—149). În acest sens amintim că relația dintre ateroscleroză și medicația hipoglicemiantă se poate rezuma astfel:

— Atît hiper- cît și hipoinsulinismul iatrogen sînt factori de risc aterogen; insulina are efect antiaterogen numai în cazul folosirii corecte care să producă normoglicemie bazală, preprandială și postprandială (2, 141).

— Sulfonilureicele se asociază cu scăderea concentrației HDL (10), iar tolbutamidul a fost implicat în creșterea frecvenței mortalității cardiovasculare la diabetici (142).

— Unele biguanide au efect antiaterosclerotic (tabel 3.XXXI) deși în cazul hipertensiunii arteriale sînt relativ contraindicate (150).

— *HLP și obezitatea* sînt frecvent asociate în cadrul patoalimentației excedentare și scăderii HDL (2). Adeseori obezitatea evoluează cu spectrul lipidic normal, dar cercetările de cinetică relevă modificări în sens aterogenic: creșterea particulelor de LDL și a fluxului total al acestor particule prin compartimentul plasmatic. Evident, în aceste cazuri colesterolemia normală trebuie completată cu calcularea raportului colesterolemie/col HDL. Valorile peste 5 au semnificație aterogenă. În ambele eventualități normo sau hiperlipidemie, se vor depune toate eforturile pentru scăderea masei totale a țesutului adipos însoțită de normalizarea greutății corporale (2).

HLP și hipertensiunea arterială reprezintă o asociație cu risc aterogen intensificat prin potențare reciprocă. La un hipertensiv hiperlipidemic, se va manifesta prudență în utilizarea diureticelor tiazidice și betablocantelor care modifică spectrul lipidic în sens aterogen (cap. III.3). Recent se comunică efecte favorabile ale blocantelor de calciu asupra metabolismului lipidic prin facilitarea betaoxidării mitocondriale a AGL (144).

— *HLP, modificările CFTP și reologice*

Avînd în vederea asocierea frecventă dintre HL-HLP cu modificările CFTP și cele reologice (165—167) în special dacă este prezent și diabetul zaharat (145, 146), opiniem pentru cure intermitente cu antiagregante, pentoxi-

Scanned with OKEN Scanner

filină, piramen. Acestea vor fi aplicate la bolnavii cu hiperlipidemii persistente, în perioadele de 6 săptămîni de 3—4 ori anual. Se postulează posibilitatea prevenirii complicaţiilor cardiovasculare la diabetici prin antiagregante plachetare (143).

III.4.2. FARMACOTERAPIA ŞI PROFILAXIA SECUNDARĂ A ATEROSCLEROZEI

Momentul în care se stabileşte diagnosticul de organopatie aterosclerotică manifestă clinic sau silenţioasă (ischemie silenţioasă) corespunde cu decizia terapiei intensive a tuturor FRA prezenţi.

Terapia HL-HLP nu comportă nici o particularitate din punct de vedere strategic. Reţinem doar faptul că ea trebuie aplicată mai intensiv decît în cazul profilaxiei primare. Remarcăm că aderenţa bolnavilor la terapie este mai mare, fapt explicabil deoarece bolnavii au deja psihicul suferinzilor organici.

Terapiile hipotensoare şi antiagregante au fost amintite în III.2. şi 3 (inclusiv eficienţa lor).

Eficienţa farmacoterapiei antiaterosclerotice în cadrul profilaxiei secundare a fost evaluată prin studii prospective:

— Clofibratul aplicat timp de 6 ani la femei şi bărbaţi cu angină pectorală şi/sau după infarct miocardic, nu a influenţat mortalitatea, comparativ cu un grup tratat cu placebo (Studiul Scoţian) în timp ce a redus mortalitatea în alt grup (Studiul Newcastle) (134).

— Acidul nicotinic reduce frecvenţa infarctului miocardic nonfatal (126).

— Eficienţa colestiraminei în cadrul profilaxiei secundare este în curs de desfăşurare prin Programul LRC.

Beneficiul medicaţiei antiagregante în cadrul profilaxiei secundare a fost redat în II.2. Precizăm că nu se încadrează aici tratamentul din faza acută a infarctului miocardic sau accidentelor vasculare cerebrale. Eficienţa în aceste cazuri a antiagregantelor este categorică (170), dar nu intră în obiectivul lucrării noastre.

III.4.3. BENEFICIUL, RISCUL ŞI PERSPECTIVELE FARMACOTERAPIEI ANTIATEROSCLEROTICE

Evaluarea eficienţei farmacoterapiei antiaterosclerotice furnizează date care încă sînt echivoce. Deşi Programul LRC optimizează prin concluziile sale sectorul pragmatic al aterogenezei-aterosclerozei, rămîn în continuare multe întrebări cu răspunsuri amînate. Din acest motiv autori de mare autoritate consideră că progresul înregistrat în acest domeniu este minor (153). Se susţine că rezultatele negative ale unor studii prospective — extrem de costisitoare şi laborioase — nu au demonstrat relaţia de tip „cauză-efect" referitoare la unii FRA şi cardiopatia ischemică. Motivaţia schimbării stilului de

Scanned with OKEN Scanner

viață (în special dieta hipolipidică) nu este astfel justificată. Se afirmă că prin controlul a trei FRA majori — fumatul HTA și HLP — nu s-a reușit și nu se va reuși prevenirea aterosclerozei. (153)

Fără a subscrie la aceste afirmații demobilizante, corectitudinea ne obligă să recunoaștem că în acest domeniu este necesară încă multă prudență. Iată de ce, cele două atitudini preconizate în fața aterosclerozei cea „pragmatică" și „academică" trebuie aplicate simultan, deoarece sînt complementare; adică, schimbarea extensivă a stilului de viață (dieta hipolipidică faza I, abandonarea fumatului, regimul crescut de activitate fizică și destresarea) alături de farmacoterapia aplicată celor cu risc aterogen crescut și bolnavilor cu organopatii aterosclerotice latente sau clinic manifeste. Se adaugă metodele chirurgicale de înaltă performanță.

Care este raportul dintre aceste metode? În profilaxia primară populațională se vor utiliza doar metodele din prima categorie. Se consideră că schimbarea stilului de viață este perfect justificată iar efectul benefic chiar dacă nu a fost pe deplin demonstrat este previzibil. Aplicarea farmacoterapiei cronice în cadrul profilaxiei primare individuale și secundare nu este însă lipsită de riscuri.

Efectele adverse ale medicației hipolipidemiante, diuretice, betablocante, hipoglicemiante sau antiagregante sînt foarte bine cunoscute. Ameliorarea unui factor de risc se însoțește de tulburări severe care modifică substanțial calitatea vieții bolnavului „riscul" corectării „riscului" este astfel evident, el nu poate fi eludat și constituie un serios impediment în utilizarea acestei metode profilactico-terapeutice (119, 122, 159—161). Întrebarea este: cînd „riscul corectării riscului" este mai mare ca necorectarea factorului de risc? Este foarte dificil un răspuns corect. Certă este însă necesitatea ca în viitor, prin „băncile de date farmacologice" să se studieze efectele secundare tardive (10—30 ani) ale unor medicamente (119), iar pînă atunci să fim prudenți în prescrierea lor.

Între *condițiile necesare* ameliorării profilaxiei aterosclerozei enumerăm:

— Îmbunătățirea diagnosticului precoce al leziunilor inițiale ale aterosclerozei în toate teritoriile vasculare, dar în special în cel coronarian și cerebral.

— Depistarea factorilor de activizare a organopatiilor latente (factori trombogeni, alți factori) și facilitatea evidențierii lor la grupuri populaționale *(screening)*.

— Introducerea epidemiologiei genelor mutante ceea ce va permite defalcarea elementelor patogenetice ereditare de cele cîștigate, în producerea factorilor de risc aterogen (155—157).

— Aplicarea intensivă a tehnologiilor geneticii moleculare — bazate pe tehnologia ADN-ului recombinant — în elucidarea anomaliilor apoproteinice, enzimatice sau a celor legate de receptorii specifici în cadrul hiperlipoproteinemiilor.

Care sînt perspectivele?

— Defalcarea aterosclerozei — care în mod neîndoielnic este extrem de heterogenă — în entitățile componente, asupra fiecăreia urmînd să se acționeze specific.

Scanned with OKEN Scanner

— Elucidarea etiopatogenică a FRA (HLP, HTP, DZ, obezitatea, stresul psihic etc.), care va permite sancţiuni terapeutice soldate cu eradicarea lor.

— Pe planul farmacoterapiei se întrevede posibilitatea introducerii medicamentelor care să interfereze cu activitatea membranelor (162, 163), a celor capabile să crească rezistenţa la ischemie a miocardului şi ţesutului nervos (113) sau să modeleze „factorii de relaxare endotelio-dependenţi" (171).

— Noi medicamente vor apărea în domeniul sectorului CFTP: inhibitori selectivi ai tromboxan sintetazei, antagoniştii tromboxanului, agenţi care stimulează formarea prostaciclinei sau îi potenţează acţiunea, analogi selectivi al prostaciclinei. prostaglandinelor I_3, E_1, E_2 sau ai precursorilor prostaciclinei (174).

— Ingineria genetică va fi în mod cert de mare ajutor în remediul anomaliilor răspunzătoare de prezenţa unor FRA. În acest sens se comunică primele efecte hipotrigliceridemiante rezultate din aplicarea terapiei cu apoproteină C II obţinută pe cale sintetică (62). Este previzibilă corectarea multor anomalii genetice la nivelul molecular prin tehnicile geneticii moleculare (156—157), pe prim plan situîndu-se: fenotipii heterozigoţii din hipercolesterolemia familială, controlul creşterii şi dezvoltării celulelor musculare netede în intimă, modificarea matricei parietoarteriale, potenţarea efluxului colesterolului de la acest nivel cu ajutorul HDL sintetice sau a apo AI sintetice, cu atît mai mult cu cît au fost descifrate secvenţele structurale ale genei sale (175). Toate acestea vor fi posibile prin proceduri care vor elucida mutaţiile direct implicate în funcţii biochimice aterogene (157). Un interes deosebit va fi investit în medicaţia care stimulează receptorii LDL din ficat. Deoarece cea mai mare parte a principalelor lipoproteine aterogene se catabolizează aici, pe calea receptorilor LDL, preocupările în această direcţie sînt fireşti (172, 173).

— Ameliorarea comportamentului de tip A, eventual transformarea lui în tip B, alături de diminuarea reacţiilor organismului la stresul psihic, reprezintă alte „imperative" ale viitorului. Se întrevăd chiar intervenţii medicamentoase dar utilizarea lor pentru perioade lungi va fi o serioasă problemă. Mai degrabă surîde perspectiva aportului de Mg care ar creşte rezistenţa organismului la agenţii de stres (159).

— Utilizarea laserului în liza plăcilor aterosclerotice la om încă nu s-a realizat. Rezultatele de la animale sînt încurajatoare deşi aplicarea lor în patologia umană întîmpină încă serioase probleme de ordin tehnic (164).

BIBLIOGRAFIE

1. HÂNCU N. — În „Tratat de medicină internă. Boli de metabolism şi nutriţie" (sub red. *Păun R.*), vol. VII, coordonator Mincu I., Editura Medicală Bucureşti, 1986, p. 62—77, 602—670.
2. HÂNCU N. — Aterogeneză în practica medicală, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1985.
3. MINCU I., HÂNCU N. — Lipidologie clinică, vol. I. Dislipidemiile, Edit. Medicală, 1976, vol. II. Patologie lipidică tisulară, Editura Medicală, 1983.
4. ASSMANN G. — Lipid Metabolism and atherosclerosis, F. K. Schattaner — Verlag. Stuttgart, 1982.
5. EISENBERG S. — Klin. Wochenschr, 1983, 61, 119—32.
6. PACKARD CH. J., SHERPHERD J. — Klin. Wodrenschr, 1985, *63*, 344—51.

Scanned with OKEN Scanner

61. EAST C. A. şi colab. — Metabolism, 1986, *35*, 2, 97—98.
62. BAGGIO G. şi colab. — J. Clin. Investig., 1986, *77*, 2, 520—27.
63. FRANCESCHINI G. şi colab. — Metabolism, 1985, *34*, 7, 597—601.
64. OCI T. C. şi colab. — Atherosclerosis, 1985, *57*, 159—162.
65. DAVIGNON J. şi colab. — In „Lipoproteins and Coronary Atherosclerosis" (sub red. *Noseda G.* şi colab.) Elsevier Biomed. Press., Amsterdam, 1982, p. 213—22.
66. SCHLIERF G. şi colab. — In „Lipoproteins and Coronary Heart Disease" (sub red. *Greten E.* şi colab.), 1980, p. 107—197.
67. WEISWEILLER P., SCWANDT P. — In „Hyperlipoproteinemie" (sub red. *Kaffernick H., Schneider K.)* Holphar. Pharm., 1984, p. 210—217.
68. POZZA G. şi colab. — In ibidem 42, p. 121.
69. ANTONINI E. — In ibidem 42 p. 187—88.
70. SIRTORI C. R. — In ibidem 42, p. 189—94.
71. BIANCHINI P. şi colab. — In ibidem 42, p. 195—200.
72. CASU B. — In ibidem 42, p. 201—208.
73. VERCELLOTTI J. R. — In ibidem 42, p. 209—214.
74. STRANO A. şi colab. — In ibidem 42, p. 233—36.
75. GALLI C. — In ibidem 42, p. 237—244.
76. ZIERENBERG O. — In ibidem 42, p. 245—250.
77. FOX J. M. şi colab. — In ibidem 42, p. 251—256.
78. FASOLI A. — In ibidem 42, p. 257—63.
79. SILIPRANDI N. — In ibidem 42, p. 269—72.
80. RAMACCI M. T. şi colab. — In ibidem 42, p. 273—78.
81. NAVA D., CORSI M. — In ibidem 42, p. 279—290.
82. CIVALLERI L. — In ibidem 42, p. 295—296.
83. PIRO C. şi colab. — In ibidem 42, p. 297—302.
84. ISIDORI A. şi colab. — In ibidem 42, p. 303—306.
85. ANGELICO F. şi colab. — In ibidem 42, p. 307—312.
86. CAMARRI E. şi colab. — In ibidem 42, p. 313—318.
87. CARRULLI N. şi colab. — In ibidem 42, p. 319—322.
88. ENGELBERG H. — Pharmacol. Rev., 1984, *36*, 2, 91—105.
89. AHRENS E. H. jr. — Ann. Int. Med., 1976, *85* 87—93.
90. ANHOLM CH. şi colab. — Arteriosclerosis, 1982, *2*, 1, 68—73.
91. KNAN A. R. şi colab. — Atherosclerosis, 1981, *39*, 89—95.
92. BIERI J. G. şi colab. — New Engl. J. Med., 1983, *308*, 18, 1 063—1 071.
93. CRABB D. W. şi colab. — Metabolism, 1981, 30, 10, 1024—1 039.
94. ZÖLLNER N. şi colab. — Med. Klin., 1976, *71*, 18, 768—74.
95. COHEN M. — Life Sci., 1985, *37*, 1 949—61.
96. SCHIMAMOTO T. — In „Cardiovascular Disease" (sub red. *Russek H. I.*), University Park Press, Baltimore, 1974, p. 361—392.
97. BEDI J. şi colab. — Ter. Hung., 1976, *3*, 105—111.
98. HULLEY S. B., MARTIN M. J. — Am. J. Cardiol., 1986, *57*, 16, 3H—6H.
99. BILHEIMER D. W. — In ibidem 98, p. 7H—15H.
100. STEINBERG D. — In ibidem 98, p. 16H—21H.
101. DAVIGNON J. — In ibidem 98, p. 22H—28H.
102. YAMAMOTO A. — In ibidem 98, p. 29H—35H.
103. KUO P. T. şi colab. — In ibidem 98, p. 43H—48H.
104. DUJOVNE C. A. şi colab. — In ibidem 98, p. 36H—42H.
105. MIETTINEN T. A. şi colab. — In ibidem 98, p. 49H—54H.
106. EDER H. A. — In ibidem 98, p. 1H—2H.
107. KANNEL W. B. — In "Prevention of Coronary Heart Disease" (sub red. *Kaplan N. M.* şi *Stamler J.)*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1983, p. 1—19.
108. GOTTO A. M. jr. — In ibidem 105, 33—50.
109. PRESSCOT S. M., MAJERUS PH. W. — In ibidem 105, 147—160.
110. FREDRICKSON D. S. — Circulation, 1975, *51*, 2, 209—11.
111. KANNEL W. B. — Curr. Probl. Cardiol., 1976, 1, 4.
112. WHO: Technical Report Series, 1982, nr. 678.
113. WHO: Technical Report Series, 1985, nr. 732.
114. TURNER R., BALL T. — Am. Heart. J., 1976, *91*, 2, 139—47.

Scanned with OKEN Scanner

115. OLIVER M. F. — Circulation, 1986, *73*, 1, 1—9.
116. BLACKBURN A., LUEPKER R. — In "Public Healt and Preventive Medicine" (sub red. *Last J. M.*), Ed. a XII-a, Appleton Century Crofts, 1985, p. 1 159—93.
117. BLACKBURN N. — Am. J. Prev. Med., 1985, *1*, 5, 3—11.
118. HAINES A. — Br. Med., 1985, *291*, 1 667—68.
119. KOTTKE TH. E. — Postgrade. Med., 1985, *78*, 1, 233—245.
120. GRUNDY S. M. şi colab. — Circulation *72*, *5*, 1 135A—39A.
121. OLIVER M. F. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1984, *6*, Suppl., *6*, 880—S 887.
122. LRCP — JAMA, 1985, *253*, 2 080—86.
123. LENFANT C. — Circulation 1986, *73*, 5, 855—56.
124. MIHAILIDE M. — Contemporanul 1986, *35*, (2 076) 6—7.
125. * * * — „Măsuri eficiente pentru prevenirea şi combaterea principalelor boli cardio vasculare", Muncitorul Sanitar, 1986, *32*, 28.
126. GOTTO A. M. Jr. — In ibidem 42, p. 19—27.
127. INSULL W. Jr. — In ibidem 14, p. 349—360.
128. CARLSON A., RÖSSNER S. — Atherosclerosis, 1975, *22*, 317—324.
129. LEVY R. I. şi colab. — Circulation, 1984, *69*, 2, 325—337.
130. BRENSIKE J. F. şi colab. — In ibidem 127, p. 313—324.
131. LRC—CPPT — JAMA, 1984, *251*, 351—364 (I).
132. LRC—CPPT — In ibidem 131, 365—374 (II).
133. RIFKIND B. M. — Am. J. Cardiol., 1984, *54*, 30C—34C.
134. TYROLER H. A. — In ibidem 133, p. 14C—19C.
135. WHO COOPERATIVE TRIAL — Lancet, 1980, 379—385.
136. VESSBY B. şi colab. — In "Medical Aspects of Mortality Statistics", Almqvist Wiksell Internat., Stockholm, 1981, p. 359—382.
137. DORR A. E. şi colab. — Coron. Dis., 1978, *31*, 5—14.
138. HAWEL R. J. şi colab. — In "Regresion of Atherosclerosis Lesions" (sub red. *Malinov M. R.*), Plenum Publ. Co., 1984, p. 255—261.
139. COFFMAN J. I. şi colab. — Atherosclerosis, 1983, *46*, 147—159.
140. NIKKILA E. A. şi colab. — Br. Med. J., 1984, 220—223.
141. BLANKENHORN D. H. — In ibidem 14, p. 209—224.
142. SEAL S. D. şi colab. — Am. J. Med., 1986, *80*, 4, 583—589.
143. SCHONFELD G. — Metabolism, 1985, *34*, 12. Suppl. 1, 43—50.
144. UGDP — Diabetes, 1970, *19*, suppl. *2*, 747—830.
145. ZINGG W., LEIBEL B. S. — Med. Hypot., 1985, *18*, 119—127.
146. POMPILIAN V., NISTORESCU D. — Med. Int., 1986, *38*, 4, 319—321.
147. DUŢU AL., HÂNCU N. — Acta Diabet. Romana 1976, 2, 5—6, 28—35.
148. JARRET R. J. şi colab. — In "Complication of Diabetes", (sub red. *Keen H., Jarret J.*), Second Edition, Eduard Arnold Ed., 1982, p. 179—204.
149. KANKA H. U. — In "World Book of Diabetes in Practice", vol. II (sub red. *Krall L. P.*), 1986, p. 162—164.
150. HALLER H. — In ibidem 149, p. 165—168.
151. SERRANO-RIOS M. şi colab. — In ibidem 149, p. 169—178.
152. CZYSYK A. — In ibidem 149, p. 80—83.
153. CORDAY E., CORDAY S. R. — Int. J. Cardiol., 1983, *4*, 216—220.
154. OLIVER M. F. — In ibidem 153, p. 201—206.
155. MANDRUP-POULSEN T. şi colab. — Diabetologie, 1985, *28*, 8, 536—64.
156. BLACKBURN H. — New Engl. J. Med., 1975, *292*, 2, 105—7.
157. WALKER W. J. — New Engl. J. Med., 1983, *308*, 11, 649—51.
158. SCHWARTZ S. M. — Arterosclerosis, 1984, *4*, 647—656.
159. WILLIAMS D. L. — Arteriosclerosis, 1985, *5*, 213—227.
160. MALINOW M. R. — Atherosclerosis 1983, *3*, 627—630.
161. OLIVER M. F. — In ibidem 14, p. 225—240.
162. OLIVER M. F. — In ibidem 34, p. 197—210.
163. POLLAK C. J. — In ibidem 14, p. 361—370.
164. THOMPSON G. A. jr. — Biochem. Cell. Biol., 1986, *64*, 66—69.
165. ZAKIM D. — Am. J. Med., 1986, *80*, 645—657.
166. ABELA G. S. şi colab. — Circulation 1985, 71, 2, 403—411.
167. KIESEVETTER H. — Esentialia, 1984, 1—16.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte: Dr. ANTON IONESCU
Tehnoredactor: VASILE GHIȚĂ

Bun de tipar: 4 IV 1988
Formatul: 16/70 × 100
Hîrtie: scris I A 70 × 100/42 kg ‰ coli
Coli de tipar: 11,50

Tiparul executat la,
ÎNTREPRINDEREA POLIGRAFICĂ CLUJ
Municipiul Cluj-Napoca
B-dul Lenin nr. 146
Republica Socialistă România
Comanda nr. 588

Scanned with OKEN Scanner